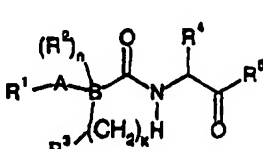




PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 295/12, A61K 31/50, C07D 403/04, 317/58, 207/06, 215/06, 215/24, 217/04, 213/70, 213/30, C07C 237/32, 311/08, 311/21</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54320</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02620</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. April 1999 (19.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 17 460.8 20. April 1998 (20.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: NOVEL HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES WITH CYSTEINE PROTEASE-INHIBITING EFFECT</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE AMIDE MIT CYSTEIN-PROTEASE HEMMENDER WIRKUNG</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p style="margin-left: 200px;">(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to amides of the general formula (I), which are inhibitors of enzymes, especially cysteine proteases.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft Amide der allgemeinen Formel (I), die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen darstellen.</p>		

10/4

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

NEUE HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE AMIDE MIT CYSTEIN-PROTEASE HEMMENDER WIRKUNG

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Amide, die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen, wie Calpain (= Calcium dependant cysteine proteases) und dessen

10 Isoenzyme und Cathepsine, zum Beispiel B und L, darstellen.

Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Kalziumkonzentra-

15 tion aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder μ -Calpain, das durch μ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere

20 Calpain-Isoenzyme postuliert (K.Suzuki et al., Biol.Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von

25 regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in. M.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 und

30 K.K.Wang et al., Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-9 aufgeführt sind.

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens

35 (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B. Trauma), Alzheimer Krankheit usw.(siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazel-

40 lulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

45 Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et

- al., Stroke 1994, 25(3), 663-9 und R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt. Ebenso
- 5 nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotorischen Störungen (K.E.Saatman et al. Proc.Natl. Acad.Sci. USA, 1996, 93,3428-3433). C.L.Edelstein et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fand eine protektive
- 10 Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigten Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap.Circ.J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung von dem
- 15 β -AP4-Protein hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J.Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 α wird ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N.Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß
- 20 Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E.Shiba et al. 20th Meeting Int.Ass.Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28.Sept., Int.J.Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381).

- Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in
- 25 K.K.Wang, Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-8, aufgeführt.

- Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der
- 30 Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind danach in der Anwendung eingeschränkt oder nicht brauchbar. Zu den irreveriblen Inhibitoren kann man zum Beispiel die
- 35 Epoxide E 64 (E.B.McGowan et al., Biochem.Biophys.Res.Comm. 1989, 158, 432-5), α -Halogenketone (H.Angliker et al., J.Med.Chem. 1992, 35, 216-20) oder Disulfide (R.Matsueda et al., Chem.Lett. 1990, 191-194) zählen.
- 40 Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S.Mehdi, Tends in Biol.Sci. 1991, 16, 150-3). Unter physiologischen Bedingungen haben peptidische Aldehyde den
- 45 Nachteil, daß sie auf Grund der großen Reaktivität häufig insta-

3

bil sind, schnell metabolisiert werden können und zu unspezifischen Reaktionen neigen, die die Ursache von toxischen Effekten sein können (J.A.Fehrentz und B.Castro, Synthesis 1983, 676-78. In JP 08183771 (CA 1996, 605307) und in EP 520336 sind Aldehyde, die sich von 4-Piperidinoylamide und 1-Carbonyl-piperidino-4-ylamide ableiten als Calpain-Inhibitoren beschrieben worden. Jedoch sind die hier beanspruchten Aldehyde, die sich von heteroaromatisch substituierten Amiden der allgemeinen Struktur I ableiten bisher noch beschrieben worden.

10

Peptidische Keton-Derivate sind ebenfalls Inhibitoren von Cystein-Proteasen, insbesondere Calpaine. So sind zum Beispiel bei Serin-Proteasen Keton-Derivate als Inhibitoren bekannt, wobei die Keto-Gruppe von einer elektronenziehenden Gruppe wie CF_3 aktiviert wird. Bei Cystein-Proteasen sind Derivate mit durch CF_3 oder ähnlichen Gruppen aktivierte Ketone wenig oder nicht wirksam (M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13). Überraschenderweise konnten bei Calpain bisher nur Keton-Derivate, bei denen einerseits α -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R.Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrieben worden (Zhaozhao Li et al., J.Med.Chem. 1993, 36, 3472-80; S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R.Angelastro et al.).

Ketobenzamide sind bereits in der Literatur bekannt. So wurde der Ketoester $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$ in WO 91/09801, WO 94/00095 und 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COCOOCH}_3$ wurde in M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P.Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36 beschrieben. Die Bedeutung der substituierten Benzamide ist jedoch bisher nie untersucht worden.

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös zum Beispiel als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig, Substanzen, hier Calpain-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen Calpain-Inhibitoren haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. R.T. Bartus et al. J

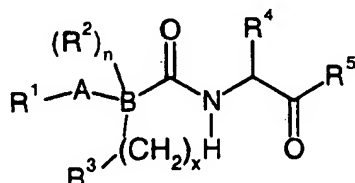
Cereb. Blood Flow Metab. 1994, 14, 537-544). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol, haben aber häufig Begleiteffekte oder sind sogar unverträglich. Ein nicht-peptidischer Calpain-Inhibitor, der also ohne Hilfsstoffe wasserlöslich ist, hätte somit
 5 einen großen Vorteil. Ein solcher Inhibitor ist bisher nicht beschrieben worden und wäre damit neu.

In der vorliegenden Erfindung wurden substituierte nicht-peptidische Aldehyde, Ketocarbonsäureester und Ketoamid-Derivate be-
 10 schrieben. Diese Verbindungen sind neu und zeigen überraschenderweise die Möglichkeit auf, durch Einbau von rigiden strukturellen Fragmenten potente nicht-peptidische Inhibitoren von Cystein-Proteasen, wie z.B. Calpain, zu erhalten. Weiterhin sind bei den vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, die alle min-
 15 destens ein aliphatischen Amin-Rest tragen Salz-Bindungen mit Säuren möglich. Eine Vielzahl dieser Substanzen zeigen als 0.5 %ige Lösung Wasserlöslichkeit bei pH 0 4-5 und damit zeigen sie das gewünschte Profil für eine intravenöse Applikation, wie sie zum Beispiel bei der Schlaganfall-Therapie erforderlich ist.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Amide der allgemeinen Formel I

25



30

und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

35

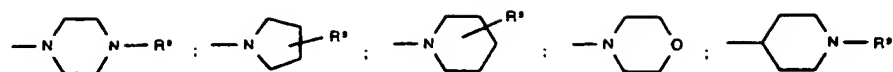
R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, Phenyl, Naphthyl, Chinoliny, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Furanyl, und Indolyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit
 zu bis 3 Resten R⁶ substituiert sein können, und

40

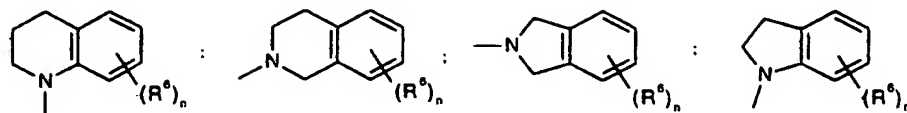
R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O-C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkenyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkynyl-Phenyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-Phenyl, CONHR⁹, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂-Phenyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl und SO₂-Phenyl
 45 bedeuten und

R³ NR⁷R⁸ oder einen Ring darstellen kann wie

5



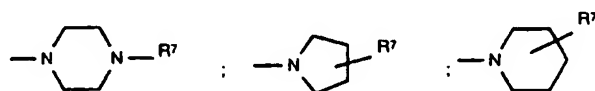
5



10 R^4 $-C_1-C_6$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Phenyl-, Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R^6 substituiert ist, und

R^5 Wasserstoff, $COOR^{11}$ und $CO-Z$ bedeutet, worin Z $NR^{12}R^{13}$ und

15



bedeutet und

20 R^6 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, $-O-C_1-C_4$ - Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $COO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHCO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHCO$ -Phenyl, $-NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHSO_2$ -Phenyl, $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl und $-SO_2$ -Phenyl bedeutet und

25

R^7 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^{10} substituiert sein kann, und

30

R^8 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^{10} substituiert sein kann, und

35

R^9 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten R^{16} tragen kann, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazyl, Pyrazinyl, Pyrazyl, Naphthyl, Chinolinyl, Imidazolyl, das noch einen oder zwei Substituenten R^{14} tragen kann, und

40

R^{10} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $COO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHCO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHCO$ -Phenyl, $-NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHSO_2$ -Phenyl, $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl und $-SO_2$ -Phenyl bedeuten kann

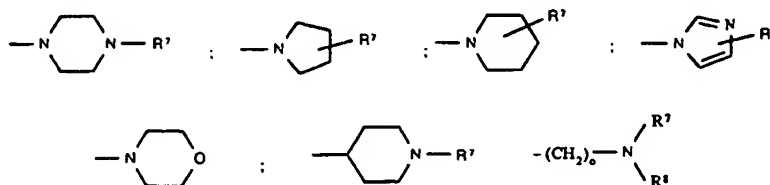
45

R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹⁰ substituiert sein kann, und

5

R¹² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet, und

10



R¹³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch mit einem Phenylring, der noch einen Rest R¹⁰ tragen kann, und mit

15

substituiert sein kann bedeutet, und

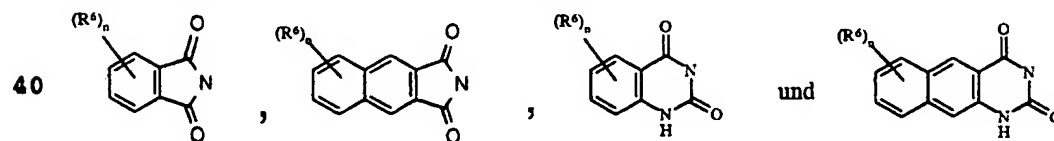
20 R¹⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O-C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl bedeutet oder zwei Reste R¹⁴ eine Brücke OC(R¹⁵)₂O darstellen kann und

25 R¹⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet und

R¹⁶ ein Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl-, Pyrazinyl-, Pyrazyl-, Pyrrolyl-, Naphthyl-, Chinolinyl-, Imidazolyl-Ring sein kann, der noch einen oder zwei Substituenten R⁶ tragen kann, und

30

A -(CH₂)_m -, -(CH₂)_m -O-(CH₂)_o -, -(CH₂)_o -S-(CH₂)_m -, -(CH₂)_o -SO-(CH₂)_m -, -(CH₂)_o -SO₂-(CH₂)_m -, -CH=CH-, -C≡C-,
35 -CO-CH=CH-, -(CH₂)_o-CO-(CH₂)_m -, -(CH₂)_m -NHCO-(CH₂)_o -, -(CH₂)_m -CONH-(CH₂)_o -, -(CH₂)_m -NHSO₂-(CH₂)_o -, -NH-CO-CH=CH-, -(CH₂)_m -SO₂NH-(CH₂)_o -, -CH=CH-CONH- und bedeutet,



40

R¹-A zusammen auch

45

bedeuten und

B Phenyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Imidazol und Thiazol bedeutet und

x 1, 2 oder 3 und

5

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und

m, ounabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

- 10 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerereine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung
- 15 mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erwerbzbaren Verbindungen, zum Beispiel optisch aktiven Aminosäuren wie Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

20

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Aldehyd- oder Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomeres vorliegt.

25

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte
- 30 der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, . Kaliumhydroxid und
- 35 Tris.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Amide I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheschema skizziert wurde.

40 Syntheschema

- Heterocyclische Karbonsäuren II werden mit geeigneten Aminoalkoholen III zu den entsprechenden Amiden IV verknüpft. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder im
- 45 C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap.V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet

man mit "aktivierten" Säurederivaten von II, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden IV umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

Diese Alkohol-Derivate IV können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (J.Org.Chem. 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hier in inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/ py x SO₃ oder DMSO/ Oxalylchlorid bei Temperaturen von -50 bis +25°C, je nach Methode (siehe obige Literatur).

Alternativ kann man die Karbonsäure II mit Aminohydroxamsäure-Derivate VI zu Benzamiden VII umsetzen. Dabei bedient man sich der gleichen Reaktionsführung wie bei der Darstellung von IV. Die Hydroxam-Derivate VI sind aus den geschützten Aminosäuren V durch Umsatz mit einem Hydroxylamin erhältlich. Dabei benutzt auch hier ein bereits beschriebenes Amidherstellungsverfahren. Die Abspaltung der Schutzgruppe X, zum Beispiel Boc, erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure. Die so erhaltenen Amid-hydroxamsäuren VII können durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I umgewandelt werden. Dabei benutzt man zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei Temperaturen von -60 bis 0°C in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Ether.

35

Analog zum letzten Verfahren kann man auch Karbonsäuren oder Säure-Derivate, wie Ester IX (Y = COOR', COSR') herstellen, die ebenfalls durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I überführt werden können. Diese Verfahren sind in R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 619-26 aufgelistet.

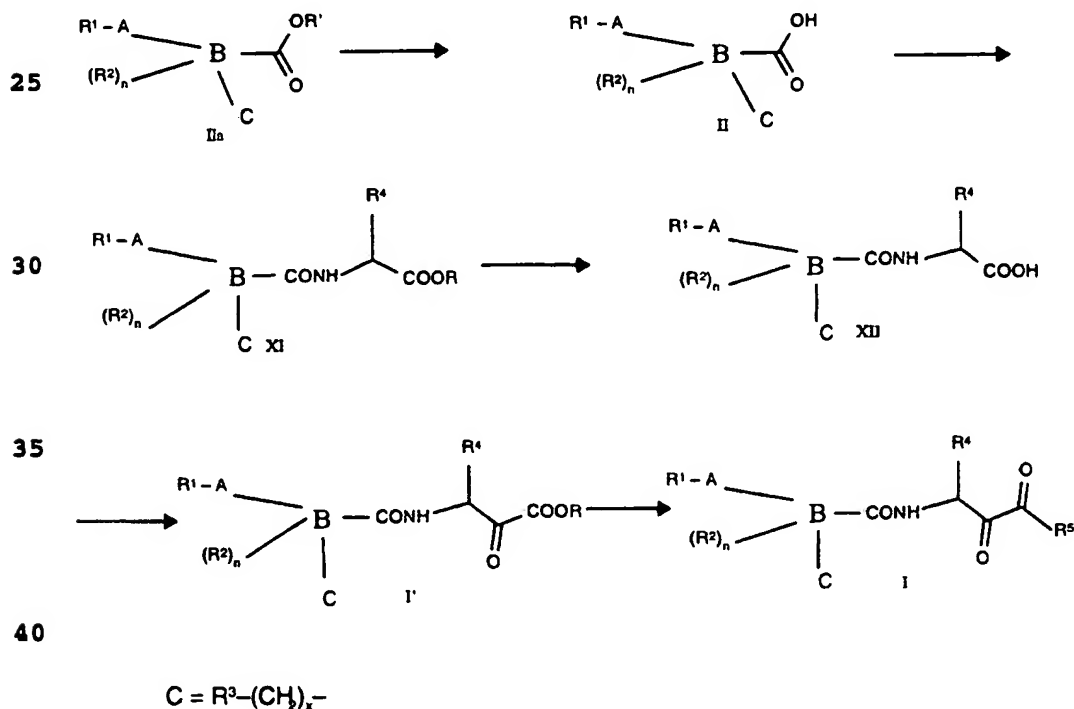
Die Herstellung der erfindungsgemäßen heterozyklisch substituierten Amide I, eine Ketoamid- oder Ketoester-gruppe tragen, kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheschemata 2 und 3 skizziert wurden.

Gegebenenfalls werden die Karbonsäureester IIa mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wäßrigen Medium oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkohole oder Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur 5 oder erhöhten Temperaturen, wie 25-100°C, in die Säuren II überführt.

Diese Säuren II werden mit einem α -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im 10 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V, und C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Ch.9 aufgelistet sind.

Zum Beispiel werden die Carbonsäuren II in die "aktivierten" Säure-Derivate IIb =Y-COL überführt, wobei L eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt und anschließend durch Zugabe von einem Aminosäure-Derivat $H_2N-CH(R^3)-COOR$ in das 15 Derivat XI überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und 20 Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

Schema 1

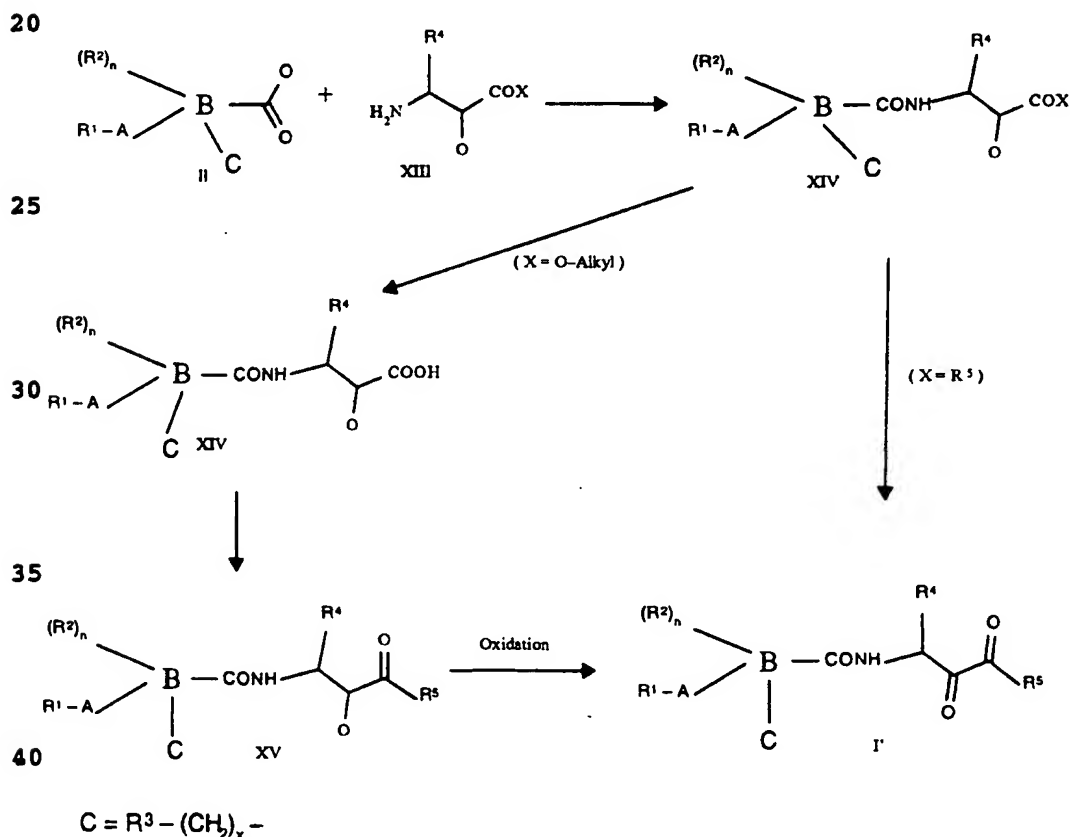


Die Derivate XI, die in der Regel Ester darstellen, werden analog 45 der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketokarbonsäuren XII überführt. In einer Dakin-West analogen Reaktion werden die Ketoester I' hergestellt, wobei nach einer Methode von ZhaoZhao Li et

10

- al.. J.Med.Chem., 1993, 36, 3472-80 gearbeitet wird. Dabei werden eine Karbonsäuren wie XII bei erhöhter Temperatur (50-100°C) in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend das so erhaltene
- 5 Produkt mit Basen wie Natriummethanolat in Ethanol bei Temperaturen von 25-80°C zum erfindungsgemäßen Ketoester I' umgesetzt. Die Ketoester I' können, wie oben beschrieben, zum Beispiel zu erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.
- 10 Die Umsetzung zu Ketobenzamiden I' erfolgt ebenfalls analog der Methode von ZhaoZhao Li et al.(s.oben). Die Ketogruppe in I' wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewissäure-Katalyse, wie zum Beispiel Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei ein Dithian
- 15 anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen R³-H in polaren Lösungsmitteln, wie Alkohole, bei Temperaturen von 0-80°C umgesetzt, wobei die Ketoamide I (R⁴ =Z oder NR⁷R⁸) anfallen.

Schema 2



- Eine alternative Methode ist im Schema 2 dargestellt. Die Keto-
- 45 karbonsäuren II werden mit Aminohydroxykarbonsäure-Derivaten XIII (Herstellung von XIII siehe S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37,2918-29 oder J.P. Burkhardt et al. Tetrahedron Let.

- 1988, 29, 3433-3436) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei Amide XIV anfallen. Diese Alkohol-Derivate XIV können zu den erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen, bevorzugt Dimethylsulfoxid/ Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur oder Temperaturen von -50 bis 25°C, (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben), benutzen.
- 15 Wenn XIV α -Hydroxyester darstellen (X = O-Alkyl), können diese zu Karbonsäuren XV hydrolysiert werden, wobei analog zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in Wasser/Tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amiden XVI erfolgt durch
- 20 Umsetzung mit Alkoholen oder Aminen unter bereits beschriebenen Kupplungsbedingungen. Das Alkohol-Derivat XVI kann erneut zu erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

- Die Herstellung der Karbonsäureester II sind teilweise bereits
- 25 beschrieben worden oder erfolgt entsprechend üblicher chemischen Methoden.

- Verbindungen, bei denen X eine Bindung darstellt, werden durch übliche aromatische Kupplung, zum Beispiel die Suzuki-Kupplung
- 30 mit Borsäure-Derivaten und Halogenide unter Palladiumkatalyse oder Kupferkatalytische Kupplung von aromatischen Halogeniden, hergestellt. Die Alkyl-überbrückten Reste (X= $-(CH_2)_m-$) können durch Reduktion der analogen Ketone oder durch Alkylierung der Organolithium , z.B. ortho-Phenyloxazolidine, oder anderer
- 35 Organometallverbindungen hergestellt werden (vgl. I.M.Dordor, et al., J.Chem.Soc. Perkin Trans. I, 1984, 1247-52).

- Ether-überbrückte Derivate werden durch Alkylierung der entsprechenden Alkohole oder Phenole mit Halogeniden hergestellt.
- 40
- Die Sulfoxide und Sulfone sind durch Oxidation der entsprechenden Thioether zugänglich.

Alken- und Alkin- überbrückte Verbindungen werden zum Beispiel durch Heck-Reaktion aus aromatischen Halogeniden und entsprechenden Alkenen und Alkinen hergestellt (vgl. I.Sakamoto et al., Chem.Pharm.Bull., 1986, 34, 2754-59).

5

Die Chalkone entstehen durch Kondensation aus Acetophenonen mit Aldehyden und können gegebenenfalls durch Hydrierung in die analogen Alkyl-Derivate überführt werden..

- 10 Amide und Sulfonamide werden analog den oben beschriebenen Methoden aus den Aminen und Säure-Derivaten hergestellt.

Die Dialkylaminoalkylsubstituenten werden durch reduktive Aminierung der Aldehydderivate mit den entsprechenden Aminen in

- 15 Gegenwart von Borhydriden, wie BH_3 -Pyridin-Komplex oder oder NaBH_3CN erhalten (A:F:Abdel-Magid, C:A:Maryanoff, K.G. Carson, Tetrahedron Lett. 10990, 31, 5595; A.E: Moormann, Synth. Commun. 1993, 23, 789).

- 20 Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen heterozyklisch substituierte Amide I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere Cystein-Proteasen wie die Calpaine I und II und Cathepsine B bzw. L.

- 25 Die inhibitorische Wirkung der heterozyklisch substituierte Amide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt wird (= IC_{50}). Die Amide I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung von Calpain I,

- 30 Calpain II und Cathepsin B gemessen.

Cathepsin B-Test

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S.Hasnain

- 35 et al., J.Biol.Chem. 1993, 268, 235-40 bestimmt.

Zu 88 μL Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500 μM Puffer) werden 2 μL einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzen-

- 40 trationen: 100 μM bis 0,01 μM). Dieser Ansatz wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10 μL 10mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10% DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405nm im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden
45 anschließend die IC_{50} 's bestimmt.

Calpain I und II Test

Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 ; 0,1 M NaCl; 5 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM Ca Cl₂, wobei das fluorogene Calpain-substrats Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz) verwendet wird. Humanes μ -Calpain wird aus Erythrozyten isoliert und nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sephrose, Phenyl-Sephrose, Superdex 200 und Blue-Sephrose) erhält man 10 Enzym mit einer Reinheit >95%, beurteilt nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei λ_{ex} = 380 nm und λ_{em} = 460 nm verfolgt. In einem Meßbereich von 60 min. ist die Spaltung des Substrats 15 linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12° C durchgeführt werden. Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben,, wobei DMSO in der Endkonzentration 2% nicht überschreiten soll.

20 In einem Versuchsansatz werden 10 μ l Substrat (250 μ M final) und anschließend 10 μ l an μ -Calpain (2 μ g/ml final, d.h.18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15 - 20 min. gemessen. Anschließend Zugabe von 10 μ l Inhibitor (50 - 100 μ M Lösung in DMSO) und 25 Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min.

K_i -Werte werden nach der klassischen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt:

30 (Methods in Enzymology,)

$K_i = I / (v_0/v_i) - 1$; wobei I= Inhibitorkonzentration, v_0 = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors; v_i = Reaktions- 35 geschwindigkeit im Gleichgewicht.

Die Geschwindigkeit wird errechnet aus $v = \text{Freisetzung AMC} / \text{Zeit}$ d.h. Höhe /Zeit.

40 Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, 45 obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besser Membran-

gängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

5

Nach der Aktivierung von Plättchen wird die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, Vol 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin,

10 einen Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität unserer Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min. bei 200g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt (Plättchenpuffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl₂ x 6 H₂O, 0,24 mM NaH₂PO₄ x H₂O, 12 mM NaHCO₃, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4). Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10⁷Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.

20

Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2 x 10⁶) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) für 5 min. bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit 1µM Ionophor A23187 und 5 mM CaCl₂. Nach 5 min. Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Pepstatin, 10% Glycerin und 1% SDS). Die Proteine wurden in einem 12%igen Gel aufgetrennt und 30 pp60src und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60^{c-src}) wurde von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege 35 (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.

Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1:

40 keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100% Spaltung) verwendet wurden. Der ED₅₀ -Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion um 50% reduziert wird.

45 Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". *J. Neurosci.* 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

- 5 Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU
10 (5-Fluor-2-Desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkultur-
15 überstand die Zellschädigung ermittelt.

- Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T.Squier et al. *J.Cell.Physiol.* 1994, 159, 229-237; T.Patel et al. *Faseb Journal* 1996, 590, 587-597). Des-
20 halb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

25 Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

- In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen. 10^5 Zellen/well wurden in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert.
30 Nach diesem Zeitraum wurden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von $2,5 \mu\text{M}$ Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 Stunden spä-
35 ter, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

40

- Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Aktivitäten auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führen. Glutamat vermittelt seine Effekte über
45 verschiedene Rezeptoren. Zwei von diesen Rezeptoren werden nach den spezifischen Agonisten NMDA-Rezeptor und AMPA-Rezeptor klassifiziert. Antagonisten gegen diese Glutamat vermittelten Effekte

können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden, insbesondere zur therapeutischen Anwendung gegen neurodegenerativen Krankheiten wie Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheit, neurotoxischen Störungen nach Hypoxie, Anoxie, Ischämie und
5 nach Lesionen, wie sie nach Schlaganfall und Trauma auftreten, oder auch als Antiepileptika (vgl. Arzneim.Forschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338; Drugs of the Future 1989, 14, 1059-1071). De

- 10 Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren (NMDA- bzw. AMPA-Antagonismus an der Maus)

Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren EAA (Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung
15 induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der Tiere(Maus) führt. Durch systemische, z.B. intraperitoneale, Gabe von zentral-wirksamen Wirkstoffen (EAA-Antagonisten) lassen sich diese Symptome hemmen. Da die excessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschie-
20 dener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Als Maß für die Wirksamkeit der Substanzen wurde ein ED₅₀-Wert bestimmt, bei dem 50%
25 der Tiere durch eine festgelegte Dosis von entweder NMDA oder AMPA durch die vorangegangene ip.-Gabe der Meßsubstanz symptomfrei werden.

Die heterozyklisch substituierten Amide I stellen Inhibitoren von
30 Cystein-Derivate wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Amide I können danach zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach
35 Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach
40 renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können die Amide I bei der Chemotherapie von Tumo-
45 ren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auf-

tritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben
5 den üblichen Arzneimittelhilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben
oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzen-
10 trationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen
15 verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

20 Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe,
wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes
25 Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

30 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

35 Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arznei-
40 mittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikati-
45 onsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen,

Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiele

5

Beispiel 1

2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

10

a) 2-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)benzoesäuremethylester

15

10.0 g 2-Chlormethylbenzoesäuremethylester, 15 g Kaliumcarbonat, 8.8 g Phenylpiperazin und eine Spatelspitze 18-Krone-6 wurden in 200 ml DMF 5 h bei 100 °C erhitzt und anschließend 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Kaliumcarbonat wurde abfiltriert, das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Einengen des Lösungsmittels fielen 16.8 g (100 %) des Produkts an.

20

b) 2-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)benzoesäure

25

16.8 g der Zwischenverbindung 1a wurden in 150 ml THF vorgelegt und mit 1.7 g LiOH in 150 ml Wasser bei Raumtemperatur versetzt. Die trübe Lösung wurde durch Zugabe von 10 ml MeOH geklärt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und mit einer äquimolaren Menge 1 M HCl hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in Methanol/Toluol aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels fielen 15.2 g (86 %) des noch salzhaltigen Produkts an.

30

35

c) 2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

40

3.0 g der Zwischenverbindung 1b und 3 ml Triethylamin wurden in 50 ml DMF vorgelegt. Es wurden 5 g Natriumsulfat zugegeben und 30 min gerührt. 1.5 g Phenylalaninol, 1.4 g HOBT und 2.1 g EDC wurden nacheinander bei 0 °C zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf destilliertes Wasser geschüttet, mit NaHCO₃ alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt und dreimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach

45

19

Einengen des Lösungsmittels fielen 2.5 g (59 %) des Produkt an.

- 5 d) 2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

2.3 g der Zwischenverbindung 1c wurden in Gegenwart von 2.4 g Triethylamin in 50 ml DMSO vorgelegt und mit 2.5 g SO₃-Pyridin-Komplex versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf 250 ml destilliertes Wasser geschüttet, mit NaHCO₃ alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt, mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in THF gelöst und mit HCl in Dioxan das Hydrochlorid ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mehrfach mit Ether gewaschen, wobei 1.9 g (71 %) des Produkts anfielen.

1H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.9 (2H), 3.0-3.3 (8H), 4.1-4.5 (2H), 4.7 (1H), 6.8-7.7 (14H), 9.3 (1H), 9.8 (1H) ppm.

Beispiel 2

- 25 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

- a) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäuremethylester

10.0 g 2-Chlormethylbenzoesäuremethylester und 9.6 g N-Benzylpiperazin wurden analog Beispiel 1a in 200 ml DMF in Gegenwart von 15 g Kaliumcarbonat bei 100 °C umgesetzt, wobei 17.6 g (100 %) des Produkts anfielen.

- 35 b) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure

17.5 g der Zwischenverbindung 2a in 150 ml THF wurden analog Beispiel 1b mit 1.6 g LiOH in 150 ml Wasser hydrolysiert, wobei 9.1 g (54 %) des Produkts anfielen.

- 40 c) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

3.0 g der Zwischenverbindung 2b wurden analog Beispiel 1c in 60 ml DMF mit 3 ml Triethylamin, 1.5 g Phenylalaninol, 1.3 g HOBT und 2.0 g EDC versetzt, wobei 2.0 g (46 %) des Produkts anfielen.

20

- d) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

5 1.5 g der Zwischenverbindung 2c wurden analog Beispiel 1d in 40 ml DMSO in Gegenwart von 2.3 ml Triethylamin mit 1.9 g SO₃-Pyridin-Komplex in 20 ml DMSO oxidiert, wobei 0.4 g (21 %) des Produkts in Form des Fumarats anfielen.

10 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.1-2.3 (8H), 2.9-3.0 (1H), 3.3-3.6 (6H), 4.5 (1H), 6.6 (2H), 7.1-7.7 (14H), 9.7 (1H), 10.3 (1H) ppm.

Beispiel 3

- 15 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

- a) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)amid

20

1.5 g der Zwischenverbindung 1b wurden analog Beispiel 1c in 40 ml DMF mit 0.7 ml Triethylamin, 1.0 g 3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid-Hydrochlorid, 0.6 g HOBT und 0.9 g EDC versetzt, wobei 0.8 g (38 %) des Produkts

25

anfielen.

- b) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

30 0.7 g der Zwischenverbindung 3a wurden analog Beispiel 1d in 20 ml DMSO in Gegenwart von 0.8 g Triethylamin mit 0.7 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.1 g (18 %) des Produkts in Form der freien Base anfielen.

35 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.3 (4H), 2.8-3.5 (8H), 5.3 (1H), 6.7-7.5 (16H), 7.8 (1H), 8.1 (1H), 10.3 (1H) ppm.

Beispiel 4

- 40 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

- a) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäuremethylester

45

21

4.0 g 2-Chlormethylbenzoesäremethylester und 4.4 g 3-Methylphenylpiperazin wurden in 200 ml DMF in Gegenwart von 4.5 g Kaliumcarbonat 3 h bei 140 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser geschüttet und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei 6.5 g (92 %) des Produkts anfielen.

10 b) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäure

5.9 g des Zwischenprodukts 4a wurde in 75 ml THF gelöst und analog Beispiel 1b mit 0.9 g LiOH in 75 ml Wasser hydrolysiert, wobei 2.9 g (51 %) des Produkts anfielen.

15

c) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)amid

1.8 g der Zwischenverbindung 4b wurden analog Beispiel 1c in 50 ml DMF in Gegenwart von 2.7 ml Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 0.8 g HOBT, 1.3 g 3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid-Hydrochlorid und 1.2 EDC versetzt, wobei 1.4 g (50 %) des Produkts anfielen.

25 d) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

1.2 g der Zwischenverbindung 4c wurden analog Beispiel 1d in 30 ml DMSO gelöst und in Gegenwart von 1.5 ml Triethylamin mit 1.6 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 1.0 g (83 %) des Produkts anfielen.

MS: m/e = 484 (M⁺)

35 Beispiele 5 und 6 wurden analog Beispiel 1 synthetisiert.

Beispiel 5

3-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amid -Fumarat

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.5 (4H), 2.9 (1H), 3.2 (4H), 3.3 (1H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.6 (2H), 6.75 (1H), 6.9 (2H), 7.2 (2H), 7.2-7.3 (5H), 7.45 (1H), 7.55 (1H), 7.75 (1H), 7.8 (2H), 8.9 (1H), 9.7 (1H) ppm.

Beispiel 6

3-((4-(2-*tert*-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl)homopiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

5

MS: m/e = 568 (M⁺+1)

Beispiel 7

10 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

a) 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure

15

11.5 g N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylamin und 15.5 g Triethylamin wurden in vorgelegt und mit 15.0 g 4-Brommethylbenzoesäure in 100 ml THF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde kurz zum Rückfluß erhitzt und anschließend 15 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Abfiltrieren der Salze wurde die Mutterlauge eingeeengt, der Rückstand in Essigester gelöst und mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wurde alkalisch gestellt und mit Essigester mehrfach extrahiert, wobei 6.6 g (32 %) des Produkts als weißer Feststoff anfielen.

20

25

b) 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

30

4.4 g der Zwischenverbindung 5a wurden analog Beispiel 1c in 50 ml DMF in Gegenwart von 2.9 ml Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 1.8 g HOBT, 2.0 g Phenylalanin und 2.8 EDC versetzt, wobei 2.3 g (40 %) des Produkts anfielen.

35

c) 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

40

2.0 g der Zwischenverbindung 5b wurden analog Beispiel 1d in 60 ml DMSO gelöst und in Gegenwart von 1.8 ml Triethylamin mit 2.1 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 1.3 g (68 %) des Produkts anfielen.

45

¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 2.9 (3H), 3.2 (2H), 4.3-4.9 (5H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.2-7.4 (5H), 7.8 (2H), 8.25 (2H) ppm.

MS: m/e = 430 (M⁺)

Beispiele 8-28 wurden analog Beispiel 7 dargestellt.

Beispiel 8

- 5 4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 2.9 (3H), 3.2 (2H), 4.3-5.0 (5H), 6.7 (1H), 7.25-7.5 (8H), 7.55 (2H), 7.8 (2H), 8.2 (2H) ppm.

10

MS: m/e = 386 (M^+)

Beispiel 9

- 15 4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 2.9 (3H), 3.3 (2H), 4.0 (3H), 4.3-4.9 (5H), 6.7 (1H), 7.1-7.4 (7H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.2 (2H) ppm.

20

MS: m/e = 416 (M^+)

Beispiel 10

- 25 4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 1.1 (3H), 1.6 (2H), 2.0 (2H), 2.9 (3H), 4.3-4.5 (3H), 4.7 (1H), 4.8 (1H), 6.6 (1H), 7.3-7.6 (5H), 7.8 (2H), 8.3 (2H) ppm.

30

MS: m/e = 338 (M^+)

Beispiel 11

35

- 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 1.1 (3H), 1.6 (2H), 1.9 (2H), 2.9 (3H), 4.25-4.6 (4H), 4.75 (1H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.8 (2H), 8.3 (2H) ppm.

40

MS: m/e = 382 (M^+)

45 Beispiel 12

24

4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

MS: m/e = 368 (M⁺)

5

Beispiel 13

4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

10

¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 1.0-2.0 (13H), 2.9 (3H), 4.3-4.9 (4H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.8 (2H), 8.3 (2H) ppm.

MS: m/e = 436 (M⁺)

15

Beispiel 14

4-(N-(4-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

20

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1.0-1.8 (13H), 2.1 (3H), 3.4 (2H), 3.5 (2H), 4.3 (1H), 7.1-7.4 (5H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

25 Beispiel 15

4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0-1.8 (13H), 2.1 (3H), 3.4 (2H), 3.5 (2H), 3.7 (3H), 4.3 (1H), 6.8 (2H), 7.25 (2H), 7.5 (2H), 7.9 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

Beispiel 16

35

4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

MS: m/e = 420 (M⁺)

40

Beispiel 17

4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

45

MS: m/e = 364 (M⁺)

Beispiel 18

4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

5

MS: m/e = 412 (M⁺)

Beispiel 19

10 4-((1,2,3,4-Dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0-1.9 (13H), 2.0 (2H), 2.8 (2H), 3.3 (2H), 4.5 (2H), 4.8 (1H), 6.4 (1H), 6.5 (2H), 7.0 (2H), 7.4 (2H), 7.8

15 (2H), 9.7 (1H) ppm.

MS: m/e = 404 (M⁺)

Beispiel 20

20

4-((1,2,3,4-Dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1.9 (2H), 2.75 (2H), 2.9 (1H), 3.3 (1H), 3.4
25 (2H), 4.4 (1H), 4.5 (2H), 6.3 (2H), 6.8 (2H), 7.1-7.25 (5H), 7.3 (2H), 7.7 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

MS: m/e = 398 (M⁺)

30 Beispiel 21

4-((1,2,3,4-Dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

35 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.2-2.0 (6H), 2.7 (2H), 3.3 (2H), 4.2 (1H), 4.5 (2H), 6.4 (2H), 6.8 (2H), 7.3 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

MS: m/e = 350 (M⁺)

40

Beispiel 22

4-((1,2,3,4-Dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

45

26

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9-1.8 (13H), 2.7-2.9 (4H), 3.6 (2H), 3.75 (2H), 4.4 (1H), 6.9-7.1 (4H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

5 MS: m/e = 404 (M⁺)

Beispiel 23

4-((1,2,3,4-Dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.7 (2H), 2.8 (2H), 2.9 (1H), 3.2 (1H), 3.5 (2H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.9-7.1 (4H), 7.2-7.3 (5H), 7.5 (2H), 7.75 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

15

MS: m/e = 398 (M⁺)

Beispiel 24

4-((1,2,3,4-Dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid-Hydrochlorid

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.2-2.0 (4H), 3.0 (1H), 3.3 (2H), 3.6 (1H), 4.1-4.6 (5H), 7.2 (4H), 7.8 (2H), 8.0 (2H), 9.0 (1H), 9.5 (1H), 11.75 (1H) ppm.

25

Beispiel 25

4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9-1.9 (13H), 2.7 (4H), 3.4 (2H), 3.6 (3H), 3.65 (2H), 3.7 (3H), 4.3 (1H), 6.5 (1H), 6.6 (1H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

35

MS: m/e = 464 (M⁺)

Beispiel 26

4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.7 (4H), 2.9 (1H), 3.25 (1H), 3.6 (6H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.6 (1H), 6.7 (1H), 7.2-7.3 (5H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.9 (1H), 9.6 (1H) ppm.

45

27

MS: m/e = 458 (M⁺)

Beispiel 27

5 4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoe-
säure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

1H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.4 (2H), 1.5-1.8 (2H), 2.7 (4H),
3.4 (2H), 3.7 (3H), 3.75 (3H), 3.8 (2H), 4.3 (1H), 6.6 (1H), 6.7
10 (1H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

MS: m/e = 410 (M⁺)

Beispiel 28

15

2-((1,2,3,4-Dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoesäu-
re-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

MS: m/e = 441 (M⁺)

20

25

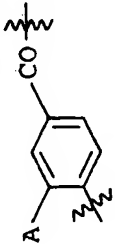


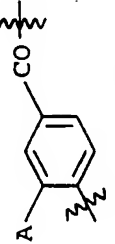
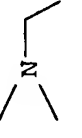
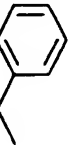
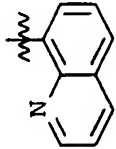
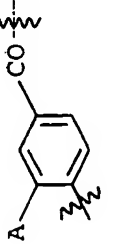
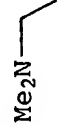
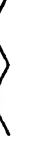
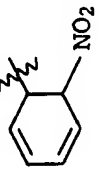
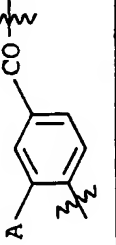
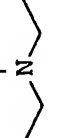
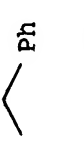
30

35

40

45

Tabelle

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
1	Bu	SO ₂ NH	H				H
2	2-Py	SO ₂ NH	H				H
3		SO ₂ NH	H				H
4		SO ₂ NH	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
5	Ph	CH ₂ O	H				H
6	2-Py	CH ₂ O	H				H
7	Bu	SO ₂ NH	H				H
8	Naphth	SO ₂ NH	H				H
9	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
10	Ph	SO ₂ NH	H			Ph	H
11	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
12	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂
13	Ph	-O-	H				H
14	Ph	-S-	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{B} - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
15	2-Py.	SO ₂ NH	H				CONH ₂
16	2-Py	SO ₂ NH	H				H
17		SO ₂ NH	H				H
18	ph	-O-	H				H
19	ph	-S-	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
20	Bu	SO ₂ NH	H			Ph	CONH ₂
21	Naphth	SO ₂ NH	H			Ph	H
22	Ph	SO ₂ NH	H		Et ₂ N		H
23	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
24	2-Py	SO ₂ NH	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
25	Ph	-O-	H				CONH ₂
26	2-Py	SO ₂ NH	H				H
27	Ph	-O-	H				CONH ₂
28	Ph	-O-	H				H
29	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \quad \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ⁴	R ⁵
30	Bu	SO ₂ NH	H			H
31	2-Py	SO ₂ NH	H			CONH ₂
32	Ph	-O-	H			H
33		SO ₂ NH	H			CONH ₂
34		SO ₂ NH	H			H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
35	Ph	-O-	H		Et ₂ N — CH ₂ —		CONH ₂
36	Ph	-O-	H		Et ₂ N — CH ₂ —		
37		SO ₂ NH	H				
38	Ph	CONH	MeO		Me ₂ N — CH ₂ —		H
39	Naphth	CONH	MeO		Et ₂ N — CH ₂ —		H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{A} \quad \text{R}^2 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
40	Ph	CONH	Et				H
41	Bu	SO ₂ NH	H				H
42	Naphth	CONH	Et				H
43	Ph		Et				H
44		SO ₂ NH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} - \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
45	Ph		MeO				H
46	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
47	Naphth	SO ₂ NH	H				H
48	H	m=O=O	H				H
49	ph	-O-	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
50	Ph	-O-	H		Me ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
51	Naphth	CONH	MeO				CONH ₂
52	Bu	SO ₂ NH	H				
53	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
54	2-Py	SO ₂ NH	H				H

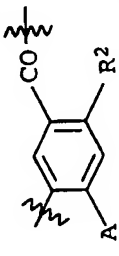
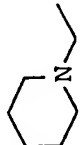
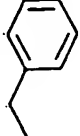
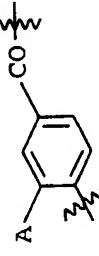
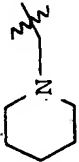
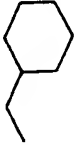
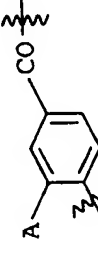
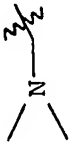

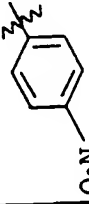
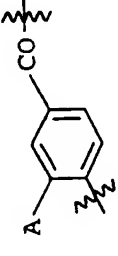
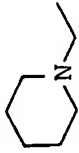

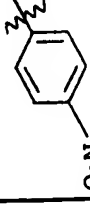
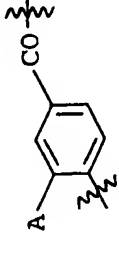
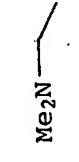
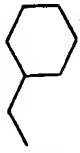
Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{A} \quad \text{R}^2 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
55	Ph	CONH	MeO				CONH ₂
56	Bu	SO ₂ NH	H				H
57		SO ₂ NH	H		Me ₂ N		CONH ₂
58		SO ₂ NH	H				H
59		SO ₂ NH	H		Et ₂ N		H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
60	Ph	CONH	Et				CONH ₂
61	Ph	-O-	H				H
62	Ph	-O-	H				H
63	Ph	-O-	H				CONH ₂
64	Ph	-O-	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
65	Ph	CONH	MeO				CONH ₂
66	Ph	SO ₂ NH	H				
67	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
68	Ph	SO ₂ NH	H				H
69	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
70		SO ₂ NH	H				H
71		SO ₂ NH	H				CONH ₂
72	Ph	CONH	Et				H
73	Bu	SO ₂ NH	H				
74	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
75	Naphtha	SO ₂ NH	H				H
76		SO ₂ NH	H				H
77		SO ₂ NH	H				CONH ₂
78		SO ₂ NH	H				CONH ₂
79		SO ₂ NH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
80	Naphth	CONH	MeO				H
81	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂
82	Naphth	SO ₂ NH	H				H
83		SO ₂ NH	H				CONH ₂
84		SO ₂ NH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \quad \quad \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
85	Ph		H				CONH ₂
86	Ph		H				H
87	Ph		H				H
88	Ph		H				CONH ₂
89	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} - \text{C} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{A} \quad \text{B} \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
90	Naphth	SO ₂ NH	H				H
91	2-Py	SO ₂ NH	H				H
92	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
93		SO ₂ NH	H				CONH ₂
94		SO ₂ NH	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
95		SO ₂ NH	H				CONH ₂
96		SO ₂ NH	H				H
97	H	m=O=O	H				
98	H	m=O=O	H				CONH ₂
99	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂

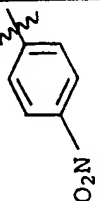
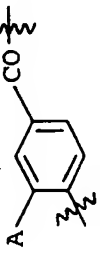
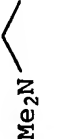
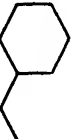
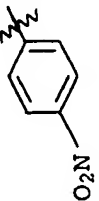
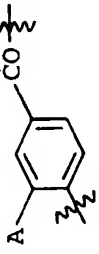
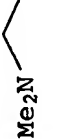
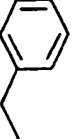
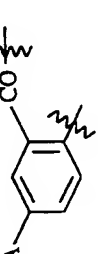
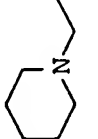
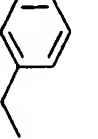
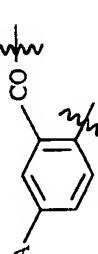
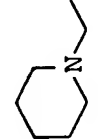
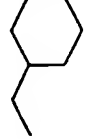
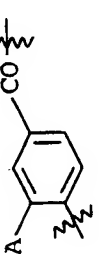


Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---		R ⁴	R ⁵
100	Ph	SO ₂ NH	H					H
101	2-Py	SO ₂ NH	H					CONH ₂
102	H	m=O=O	H					H
103	H	m=O=O	H					H
104	Bu	SO ₂ NH	H					

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
105	Ph	SO ₂ NH	H				H
106	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
107	H	m=O=O	H				CONH ₂
108	H	m=O=O	H				CONH ₂
109	H	m=O=O	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
110	H	m=O=O	H				H
111	Ph	SO ₂ NH	H				
112	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
113	2-Py	SO ₂ NH	H				H
114		SO ₂ NH	H				CONH ₂

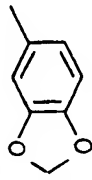

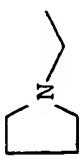

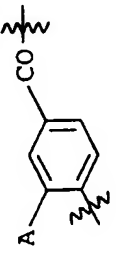
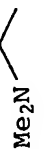
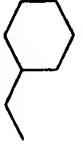
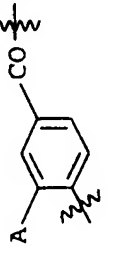
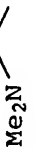
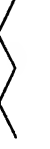
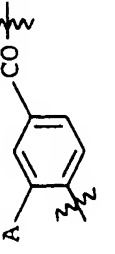


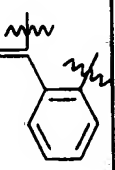
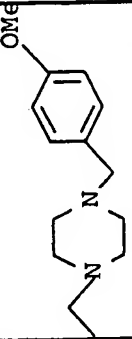
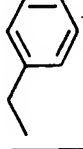
Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
115		SO ₂ NH	H		Et ₂ N —		H
116	H	m=O=O	H				H
117	H	m=O=O	H				H
118	Ph	SO ₂ NH	H				H
119	Naphth	SO ₂ NH	H		Et ₂ N —		CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
120	H	SONH ₂	H				H
121	Ph		H				H
122	Ph		H				H
123	Ph	SO ₂ NH	H				H
124	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂

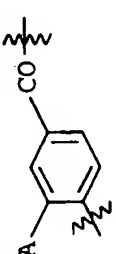
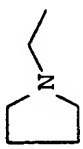
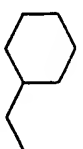
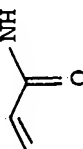
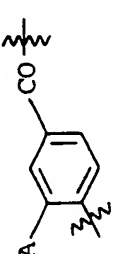
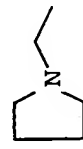
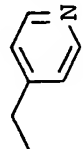
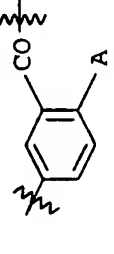
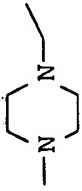

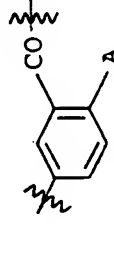
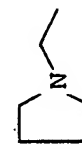

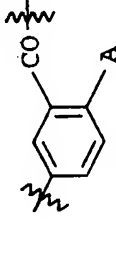
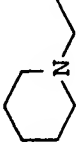
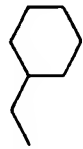
Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
125		SO ₂ NH	H		Me ₂ N — 		H
126		SO ₂ NH	H		Me ₂ N — 		CONH ₂
127	Ph	—S—	H				CONH ₂
128	Ph	—S—	H				CONH ₂
129	Bu	SO ₂ NH	H		Et ₂ N — 		H


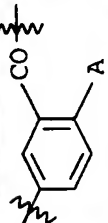

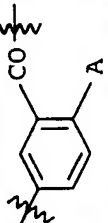
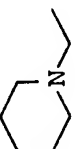

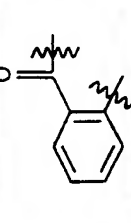
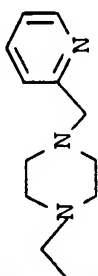
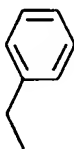
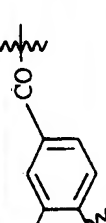

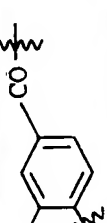
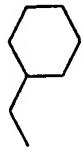
Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
130	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
131		SO ₂ NH	H				CONH ₂
132		m=O=O	H				CONH ₂
133	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
134	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\ \quad \diagup \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
135	3-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N---CH ₂ ---	---Ph	CONH ₂
136	4-Py	CH ₂ O	H			---Ph	H
137	2-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N---CH ₂ ---		H
138	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N---CH ₂ ---		H
139		CH ₂ O	H		Me ₂ N---CH ₂ ---		CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
140		CH ₂ O	H				H
141	Ph	CONH ₂	H				CONH ₂
142	Naphth	CONH ₂	H				CONH ₂
143	Naphth	CONH ₂	H				CONH ₂
144	H	m=O=O	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
145	2-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N —	Ph	H
146	3-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N —	—	CONH ₂
147		CH ₂ O	H			Ph	H
148	H	m=O=O	H			ph	H
149	Ph	CONH	H			—	H


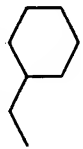

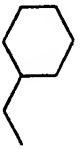

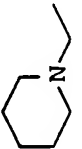


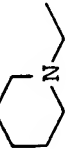
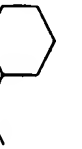

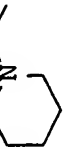

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
150	Naphth	CONH	H				H
151	Ph		H				H
152	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
153	2-Tol	CH ₂ O	H				H
154	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
155		CH ₂ O	H		Et ₂ N—		H
156	Ph	CH ₂ O	H			 Ph	CONH ₂
157	H	m=O=O	H				CONH ₂
158	Naphth	CONH	H		Me ₂ N		H
159	Ph	CONH	H		Me ₂ N		CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
160	H	m=0=O	H				H
161	Ph	CH ₂ O	H				H
162	2-Py	CH ₂ O	H				H
163	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
164	3-Py	CH ₂ O	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
165	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		CONH ₂
166		CH ₂ O	H		Me ₂ N—		H
167		CH ₂ O	H				H
168	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		CONH ₂
169	ph	SO ₂ NH	MeO				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
170	Naphth	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —Ph	H
171	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CONH ₂
172	Ph	CONH	H			—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	H
173	Naphth	CONH	H			—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	H
174	Bu	SO ₂ NH	Et		Et ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CONH ₂


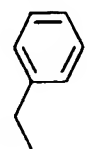


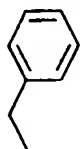
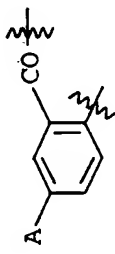
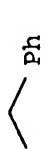
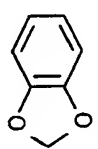

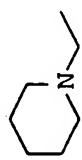



Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
175	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		H
176	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		CONH ₂
177	4-Py	CH ₂ O	H				H
178	4-Py	CH ₂ O	H				H
179	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
180	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
181	H	m=O=O	H				CONH ₂
182	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
183	2-Py	CH ₂ O	H				H
184		CH ₂ O	H				CONH ₂

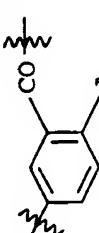
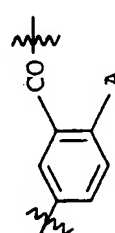
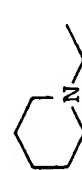
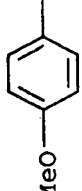
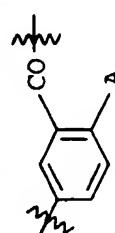
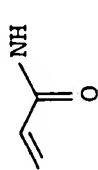
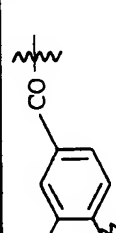
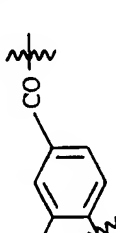
Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
185	Ph	CONH	H		Me ₂ N — CH ₂ —		CONH ₂
186	Naphth	CONH	H		Me ₂ N — CH ₂ —		H
187	Ph		H		Me ₂ N — CH ₂ —		H
188	3-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N — CH ₂ —		H
189	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N — CH ₂ —		H


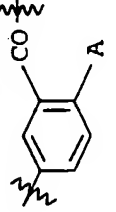
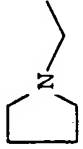
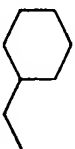
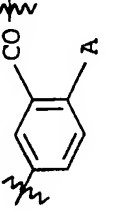
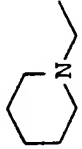

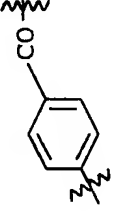
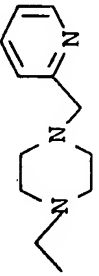

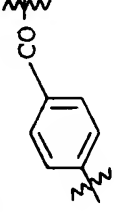
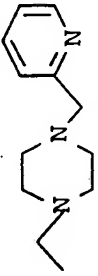
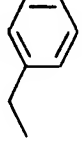
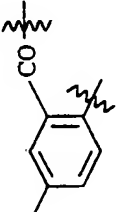
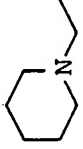

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{B} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
190	4-Py	CH ₂ O	H			Ph	CONH ₂
191	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
192		CH ₂ O	H		Me ₂ N	Ph	H
193	H	m=O=O	H				H
194	Ph	CONH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
195	Naphth	CONH	H				CONH ₂
196	H	m=O=O	H				CONH ₂
197	2-Py	CH ₂ O	H				H
198	3-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
199	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
200	Ph	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		H
201		CH ₂ O	H		Me ₂ N—		CONH ₂
202	4-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—		H
203		CH ₂ O	H				CONH ₂
204	2-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—		CONH ₂

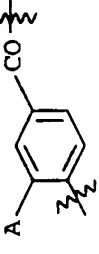
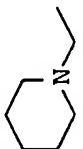
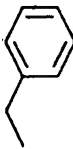
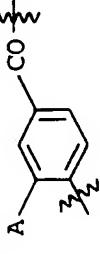
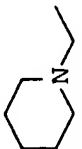
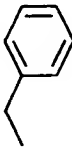

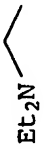

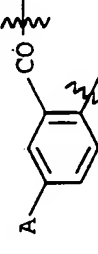

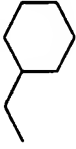
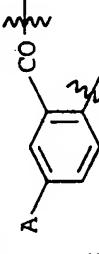
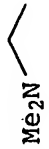

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
205	Ph	CH ₂ O	H				H
206	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
207	2-Tol	CH ₂ O	H				H
208	Ph	CONH	H				H
209	Naphth	CONH	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
210	3-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —Ph	H
211	4-Py	CH ₂ O	H			—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	H
212		CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CONH ₂
213	Ph		H		Me ₂ N—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —Ph	CONH ₂
214	Ph	CONH	H		Me ₂ N—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CONH ₂

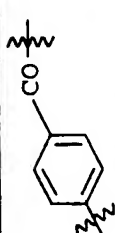
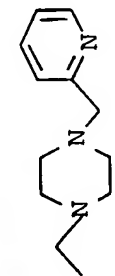
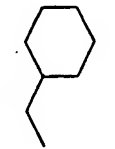

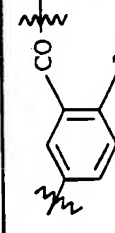

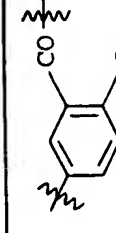
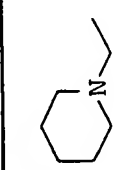
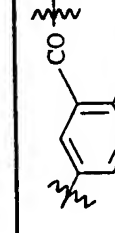
Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
215		CH ₂ O	H				CONH ₂
216	3-Tol	CH ₂ O	H				H
217	H	m=O=O	H				CONH ₂
218	H	m=O=O	H				H
219	2-Py	CH ₂ O	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ --- (CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
220	3-Py	CH ₂ O	H				H
221	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
222	4-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
223	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
224	MeO-C ₆ H ₅	CH ₂ O	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
225	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N —	Ph	H
226	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
227	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N —		H
228		CH ₂ O	H				H
229	H	m=O=O	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
230	Ph	CONH	H				CONH ₂
231	Naphth	CONH	H				CONH ₂
232	2-Tol	CH ₂ O	H				H
233	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
234	3-Py	CH ₂ O	H				H



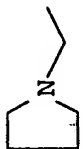


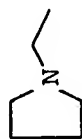


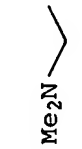


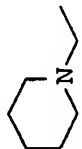

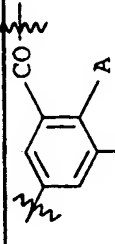
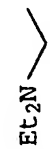

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
235	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
236		CH ₂ O	H				H
237		CH ₂ O	H		Et ₂ N		H
238		CH ₂ O	H		Me ₂ N		H
239		CH ₂ O	H		Me ₂ N		CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
240	H	m=O=O	H				
241	Ph	CH ₂ O	H		Me ₂ N —	Ph	H
242	3-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N —	Ph	CONH ₂
243	4-Py	CH ₂ O	H			Ph	H
244	2-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N —	Ph	H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
245	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
246		CH ₂ O	H				H
247		CH ₂ O	H				H
248	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
249	Ph	CONH	H				H


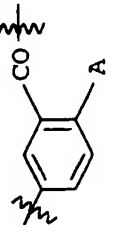

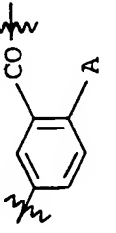
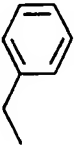
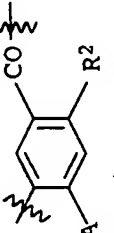

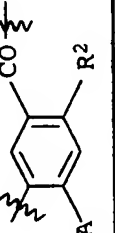
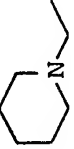
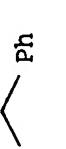
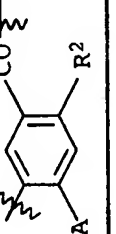
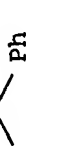
Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\ \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{C} \\ \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
250	Ph	CONH	H				CONH ₂
251	Ph	CONH	H				H
252	Naphth	CONH	H				H
253	Ph	SO ₂ NH	Et				H
254	Ph	CH ₂ O	H				H


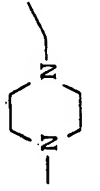
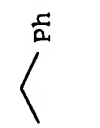
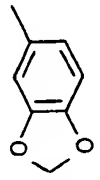
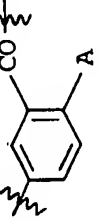
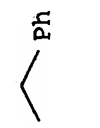
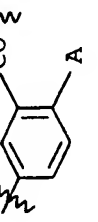

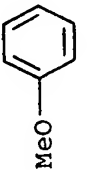
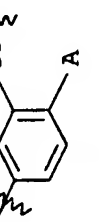
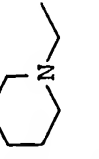
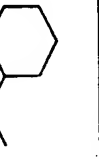
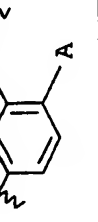
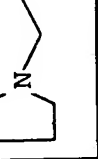

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
255	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
256		CH ₂ O	H				H
257	3-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
258	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
259	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{B} \text{---} \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \\ \quad \\ \text{A} \quad \text{A} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
260		CH ₂ O	H				H
261	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
262	Ph	CH ₂ O	H				H
263	Bu	SO ₂ NH	MeO				H
264	Naphth	SO ₂ NH	Et				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
265	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
266	3-Tol	CH ₂ O	H			Ph	H
267	Ph	CONH	H		Et ₂ N—CH ₂ —	Ph	CONH ₂
268	Ph		H		Et ₂ N—CH ₂ —	Ph	CONH ₂
269	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \text{O} \\ \text{ } \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
270	2-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N —	— Ph	CONH ₂
271	Ph	CH ₂ O	H		Me ₂ N —	—	H
272	3-Py	CH ₂ O	H			— Ph	CONH ₂
273		CH ₂ O	H			— Ph	CONH ₂
274	Ph	SO ₂ NH	Et		Et ₂ N —	— Ph	H

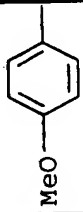
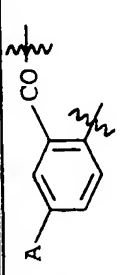


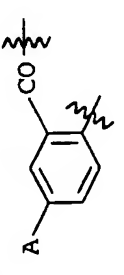
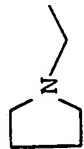

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
275		CH ₂ O	H		Et ₂ N—		CONH ₂
276	Naphth	SO ₂ NH	Et		Me ₂ N—		CONH ₂
277	Ph	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N—		H
278	Naphth	SO ₂ NH	MeO				H
279	Bu	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N—		H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
280	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
281		CH ₂ O	H		Et ₂ N		H
282	Ph	CH ₂ O	H		Me ₂ N		CONH ₂
283		CH ₂ O	H				H
284	2-Py	CH ₂ O	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
285	2-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		CONH ₂
286	3-Py	CH ₂ O	H			Ph	H
287		CH ₂ O	H			Ph	CONH ₂
288	2-Tol	CH ₂ O	H				H
289	Ph		H		Et ₂ N —		CONH ₂

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
290	Ph	CONH	H		Et ₂ N —		CONH ₂
291	4-Py	CH ₂ O	H				H
292	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
293	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
294	2-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		CONH ₂

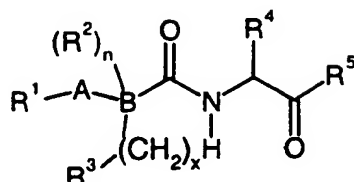
Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
295	H	m=O=O	H				H
296	H	m=O=O	H				H
297	3-Tol	CH ₂ O	H				H
298	2-Py	CH ₂ O	H				H

Nr.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
299		CH ₂ O	H				CONH ₂
298	2-Tol	CH ₂ O	H				H

Patentansprüche

1. Amide der allgemeinen Formel I

5



10

und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

15

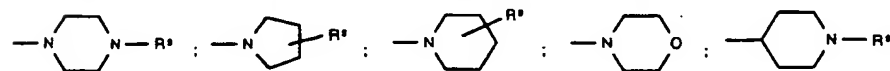
R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, Phenyl, Naphthyl, Chinoliny, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Furanyl, und Indolyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit zu bis 3 Resten R⁶ substituiert sein können, und

20

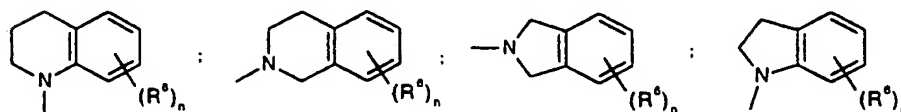
R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O-C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkenyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkynyl-Phenyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-Phenyl, CONHR⁹, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂-Phenyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl und SO₂-Phenyl bedeuten und

30

R³ NR⁷R⁸ oder einen Ring darstellen kann wie



35



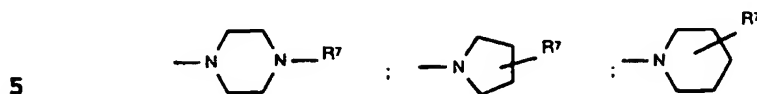
40

R⁴ -C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Phenyl-, Pyridyl-, Thienyl-, Cyclohexyl-, Indolyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R⁶ substituiert ist, und

45 302/98 Dp/AS

90

R⁵ Wasserstoff, COOR¹¹ und CO-Z bedeutet, worin Z NR¹²R¹³ und

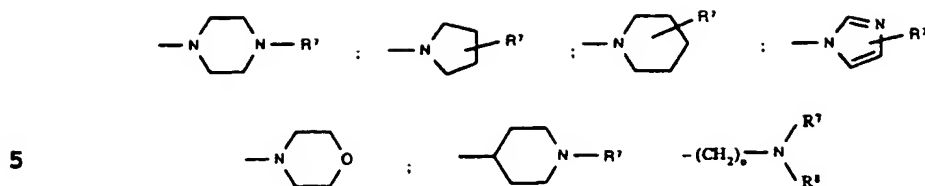


bedeutet und

- 10 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C₁-C₄- Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl und -SO₂-Phenyl bedeutet und
- 15 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹⁰ substituiert sein kann, und
- 20 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹⁰ substituiert sein kann, und
- 25 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen kann, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazyl, Pyrazinyl, Pyrazyl, Naphthyl, Chinolinyl, Imidazolyl, das noch einen oder zwei Substituenten R¹⁴ tragen kann, und
- 30 R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl und
- 35 -SO₂-Phenyl bedeuten kann
- R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹⁰ substituiert sein kann, und
- 40 R¹² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet, und

45

91



R^{13} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch mit einem Phenylring, der noch einen Rest R^{10} tragen kann, und mit

10

substituiert sein kann bedeutet, und

R^{14} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO- C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet oder zwei Reste R^{14} eine Brücke $OC(R^{15})_2O$ darstellen kann und

15

R^{15} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet und

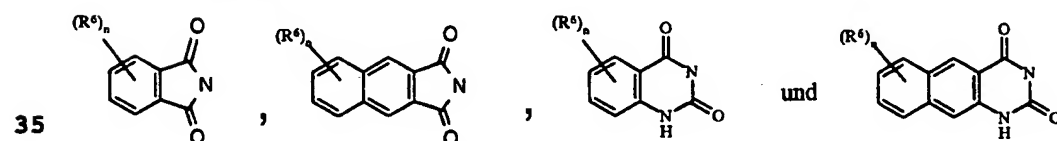
20

R^{16} ein Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl-, Pyrazinyl-, Pyrazyl-, Pyrrolyl-, Naphthyl-, Chinolinyl-, Imidazolyl-Ring sein kann, der noch einen oder zwei Substituenten R^6 tragen kann, und

25

A $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-NHCO-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_o-$, $-NH-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$, $-CH=CH-CONH-$ und bedeutet,

30



R^1 -A zusammen auch

40

bedeuten und

B Phenyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Imidazol und Thiazol bedeutet und

45

x 1, 2 oder 3 und

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und

m, o unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

2. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem
5 Anspruch 1, wobei

B Pyridin oder Phenyl und

R⁵ Wasserstoff bedeutet und

10

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen

R¹⁶ Phenyl, der noch einen oder zwei Substituenten R¹⁴
15 tragen kann, und

n 0 und 1 und

x 1.

20

3. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem
Anspruch 1, wobei

B Pyridin oder Phenyl und

25

R⁵ CONR¹²R¹³ bedeutet und

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen

30

R¹⁶ Phenyl, der noch einen oder zwei Substituenten R¹⁴
tragen kann, und

n 0 und 1 und

35

x 1.

4. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem
40 Anspruch 1, wobei

B Pyridin oder Phenyl und

R² Wasserstoff

45

R⁵ Wasserstoff bedeutet und

93

- R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen
- 5 R¹⁶ Phenyl, der noch einen oder zwei Substituenten R¹⁴
 tragen kann, und
- n 0 und 1 und
- 10 x 1.
5. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem
 Anspruch 1, wobei
- 15 B Pyridin oder Phenyl und
- R² Wasserstoff
- R⁵ CONR¹²R¹³ bedeutet und
- 20 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen
- R¹⁶ Phenyl, der noch einen oder zwei Substituenten R¹⁴
 tragen kann, und
- 25 n 0 und 1 und
- x 1.
- 30 6. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem
 Anspruch 1, wobei
- 35 A -(CH₂)_m -, -(CH₂)_m -O-(CH₂)_o -, -(CH₂)_o -S-(CH₂)_m -,
 -CH=CH-, -C≡C-, -(CH₂)_m - CONH-(CH₂)_o -, -(CH₂)_m -
 SO₂NH-(CH₂)_o - bedeutet und
- B Pyridin oder Phenyl und
- 40 R² Wasserstoff und
- R⁵ Wasserstoff bedeutet und
- R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen kann, und
- 45 R¹⁶ Phenyl und

m, n, o 0 und 1 und

x 1.

- 5 7. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

10 A $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$,
 $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-$
 $SO_2NH-(CH_2)_o-$ bedeutet und

B Pyridin oder Phenyl und

15 R² Wasserstoff

R⁵ $CONR^{12}R^{13}$ bedeutet und

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen kann, und

20 R¹⁶ Phenyl und

m, n, o 0 und 1 und

25 x 1.

8. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

30 B Pyridin oder Phenyl und

R¹, R² Wasserstoff und

35 R⁵ Wasserstoff bedeutet und

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen kann, und

40 R¹⁶ Phenyl und

m, n, o 0 und

x 1.

45

9. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 5 B Pyridin oder Phenyl und
- R¹, R² Wasserstoff
- R⁵ CONR¹²R¹³ bedeutet und
- 10 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 das noch einen Substituenten R¹⁶ tragen kann, und
- R¹⁶ Phenyl und
- 15 m, n, o 0
- x 1.
10. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur
20 Behandlung von Krankheiten.
11. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 als
 Inhibitoren von Cysteinproteasen.
- 25 12. Verwendung nach Anspruch 6 als Inhibitoren von Cysteinprotea-
 sen wie Calpaine und Cathepsine, insbesondere Calpaine I und
 II und Cathepsine B und L.
13. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur
30 Herstellung als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten,
 bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.
14. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur
35 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neuro-
 degenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
15. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von solchen neuro-
 degenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die
 durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
40
16. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Hirnschlag und
 Schädel-Hirntrauma.
17. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Alzheimerschen
45 Krankheit und der Huntington-Krankheit.

18. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Epilepsien.
19. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung von
- 5 Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus, cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und
- 10 Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.
20. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 15 21. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
- 20 22. Verwendung der Amide gemäß Anspruch 1-5 zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.
23. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und
- 25 intraperitonealen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eines Amides I gemäß Anspruch 1-5.

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D295/12 A61K31/50 C07D403/04 C07D317/58 C07D207/06
 C07D215/06 C07D215/24 C07D217/04 C07D213/70 C07D213/30
 C07C237/32 C07C311/08 C07C311/21

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 611 756 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 24 August 1994 (1994-08-24) see claim 1, page 6 (line 38-54) and page 51 (Ex. 178)	1-23
Y	--- WO 92 12140 A (GEORGIA TECH RES INST) 23 July 1992 (1992-07-23) cited in the application claims 5,10,16	1-23
Y	--- WO 96 39194 A (ATHENA NEUROSCIENCES INC) 12 December 1996 (1996-12-12) claim 1; example 71	1-23
A	--- EP 0 520 336 A (FUJIREBIO KK) 30 December 1992 (1992-12-30) cited in the application claim 1 --- -/--	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 1999

Date of mailing of the international search report

12/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/EP 99/02620

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 42 591 A (BASF AG) 16 April 1998 (1998-04-16) claim 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 25883 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18 June 1998 (1998-06-18) claim 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 23581 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 4 June 1998 (1998-06-04) claim 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 25899 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18 June 1998 (1998-06-18) claim 1 -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

b. Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02620

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0611756	A	24-08-1994	AU 5496494 A	25-08-1994
			CA 2115913 A	20-08-1994
			CN 1107363 A	30-08-1995
			FI 940788 A	20-08-1994
			HU 66219 A	28-10-1994
			JP 2848232 B	20-01-1999
			JP 7101924 A	18-04-1995
			JP 9208545 A	12-08-1997
			NO 940550 A	22-08-1994
			NZ 250905 A	24-03-1997
			US 5498728 A	12-03-1996
			US 5716980 A	10-02-1998
			US 5639781 A	17-06-1997
WO 9212140	A	23-07-1992	AU 654834 B	24-11-1994
			AU 9155391 A	17-08-1992
			CA 2098702 A	29-06-1992
			EP 0564561 A	13-10-1993
			JP 6504547 T	26-05-1994
			US 5257901 A	02-11-1993
WO 9639194	A	12-12-1996	US 5783434 A	21-07-1998
			US 5849711 A	15-12-1998
			CA 2221684 A	12-12-1996
			EP 0831920 A	01-04-1998
			US 5858982 A	12-01-1999
EP 0520336	A	30-12-1992	JP 5163221 A	29-06-1993
			CA 2071621 A,C	20-12-1992
			JP 2697495 B	14-01-1998
			JP 6287167 A	11-10-1994
			KR 9511406 B	04-10-1995
			JP 5345753 A	27-12-1993
DE 19642591	A	16-04-1998	AU 4777097 A	11-05-1998
			WO 9816512 A	23-04-1998
			EP 0934273 A	11-08-1999
			HR 970549 A	31-08-1998
			NO 991761 A	14-04-1999
WO 9825883	A	18-06-1998	AU 5752398 A	03-07-1998
			HR 970680 A	31-10-1998
			NO 992821 A	11-06-1999
WO 9823581	A	04-06-1998	DE 19648793 A	28-05-1998
			AU 5481498 A	22-06-1998
			HR 970637 A	31-10-1998
			NO 992492 A	25-05-1999
WO 9825899	A	18-06-1998	DE 19650975 A	10-06-1998
			AU 5558098 A	03-07-1998
			HR 970671 A	31-10-1998
			NO 992770 A	08-06-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D295/12 A61K31/50 C07D403/04 C07D317/58 C07D207/06
 C07D215/06 C07D215/24 C07D217/04 C07D213/70 C07D213/30
 C07C237/32 C07C311/08 C07C311/21

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 611 756 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 24. August 1994 (1994-08-24) siehe Anspruch 1, S.6(Z.38-54) und S.51(Ex.178). ---	1-23
Y	WO 92 12140 A (GEORGIA TECH RES INST) 23. Juli 1992 (1992-07-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 5,10,16 ---	1-23
Y	WO 96 39194 A (ATHENA NEUROSCIENCES INC) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Anspruch 1; Beispiel 71 ---	1-23
A	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO KK) 30. Dezember 1992 (1992-12-30) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-23
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. September 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/10/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Steendijk, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 42 591 A (BASF AG) 16. April 1998 (1998-04-16) Anspruch 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 25883 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Anspruch 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 23581 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 4. Juni 1998 (1998-06-04) Anspruch 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 25899 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Anspruch 1 -----	1-23

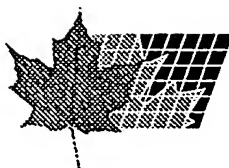
INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. les Aktenzeichen

PCT/EP 99/02620

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0611756 A	24-08-1994	AU 5496494 A	25-08-1994
		CA 2115913 A	20-08-1994
		CN 1107363 A	30-08-1995
		FI 940788 A	20-08-1994
		HU 66219 A	28-10-1994
		JP 2848232 B	20-01-1999
		JP 7101924 A	18-04-1995
		JP 9208545 A	12-08-1997
		NO 940550 A	22-08-1994
		NZ 250905 A	24-03-1997
		US 5498728 A	12-03-1996
		US 5716980 A	10-02-1998
		US 5639781 A	17-06-1997
WO 9212140 A	23-07-1992	AU 654834 B	24-11-1994
		AU 9155391 A	17-08-1992
		CA 2098702 A	29-06-1992
		EP 0564561 A	13-10-1993
		JP 6504547 T	26-05-1994
		US 5257901 A	02-11-1993
WO 9639194 A	12-12-1996	US 5783434 A	21-07-1998
		US 5849711 A	15-12-1998
		CA 2221684 A	12-12-1996
		EP 0831920 A	01-04-1998
		US 5858982 A	12-01-1999
EP 0520336 A	30-12-1992	JP 5163221 A	29-06-1993
		CA 2071621 A,C	20-12-1992
		JP 2697495 B	14-01-1998
		JP 6287167 A	11-10-1994
		KR 9511406 B	04-10-1995
		JP 5345753 A	27-12-1993
DE 19642591 A	16-04-1998	AU 4777097 A	11-05-1998
		WO 9816512 A	23-04-1998
		EP 0934273 A	11-08-1999
		HR 970549 A	31-08-1998
		NO 991761 A	14-04-1999
WO 9825883 A	18-06-1998	AU 5752398 A	03-07-1998
		HR 970680 A	31-10-1998
		NO 992821 A	11-06-1999
WO 9823581 A	04-06-1998	DE 19648793 A	28-05-1998
		AU 5481498 A	22-06-1998
		HR 970637 A	31-10-1998
		NO 992492 A	25-05-1999
WO 9825899 A	18-06-1998	DE 19650975 A	10-06-1998
		AU 5558098 A	03-07-1998
		HR 970671 A	31-10-1998
		NO 992770 A	08-06-1999



(72) LUBISCH, WILFRIED, DE

(72) MOLLER, ACHIM, DE

(72) TREIBER, HANS-JORG, DE

(72) KNOPP, MONIKA, DE

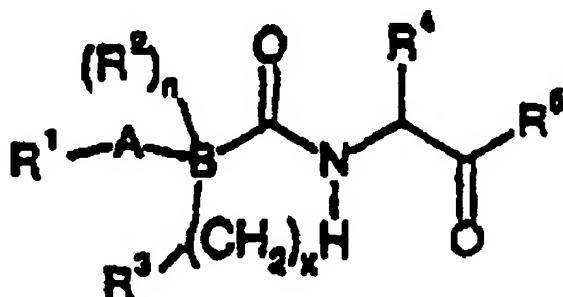
(71) BASF AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(51) Int.Cl.⁶ C07D 295/12, C07D 213/70, C07D 317/58, A61K 31/50,
C07C 237/32, C07D 213/30, C07D 215/24, C07C 311/21,
C07C 311/08, C07D 215/06, C07D 207/06, C07D 403/04,
C07D 217/04

(30) 1998/04/20 (198 17 460.8) DE

(54) **NOUVEAUX AMIDES HETEROCYCLIQUEMENT SUBSTITUES
A ACTION DE PROTEASES DE CYSTEINE**

(54) **NOVEL HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES WITH
CYSTEINE PROTEASE-INHIBITING EFFECT**



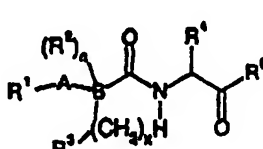
(I)

(57) L'invention concerne des amides de la formule générale (I), qui sont des inhibiteurs d'enzymes, notamment de protéases de cystéine.

(57) The invention relates to amides of the general formula (I), which are inhibitors of enzymes, especially cysteine proteases.



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 295/12, A61K 31/50, C07D 403/04, 317/58, 207/06, 215/06, 215/24, 217/04, 213/70, 213/30, C07C 237/32, 311/08, 311/21</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54320</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02620</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. April 1999 (19.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 17 460.8 20. April 1998 (20.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried (DE/DE); Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim (DE/DE); Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg (DE/DE); Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika (DE/DE); Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p style="font-size: 2em; margin-top: 20px; text-align: center;">48969 020602</p>
<p>(54) Title: NOVEL HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES WITH CYSTEINE PROTEASE-INHIBITING EFFECT</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE AMIDE MIT CYSTEIN-PROTEASE HEMMENDER WIRKUNG</p>		
 <p style="margin-left: 400px;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to amides of the general formula (I), which are inhibitors of enzymes, especially cysteine proteases.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft Amide der allgemeinen Formel (I), die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen darstellen.</p>		

ID

NOVEL HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES WITH
CYSTEINE PROTEASE-INHIBITING EFFECT

The present invention relates to novel amides which are inhibitors of enzymes, especially cysteine proteases such as calpain (= calcium dependant cysteine proteases) and its isoenzymes and cathepsins, for example B and L.

10 Calpains are intracellular proteolytic enzymes from the group of cysteine proteases and are found in many cells. Calpains are activated by an increase in the calcium concentration, a distinction being made between calpain I or μ -calpain, which is activated by μ -molar concentrations of calcium ions, and calpain II or m-calpain, which is activated by m-molar concentrations of calcium ions (P. Johnson, Int. J. Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Further calpain isoenzymes have now been postulated too (K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

20 It is suspected that calpains play an important part in various physiological processes. These include cleavages of regulatory proteins such as protein kinase C, cytoskeletal proteins such as MAP 2 and spectrin, muscle proteins, protein degradation in rheumatoid arthritis, proteins in the activation of platelets, neuropeptide metabolism, proteins in mitosis and others which are listed in M.J. Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 and K.K. Wang et al., Trends in
30 Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412-9.

Elevated calpain levels have been measured in various pathophysiological processes, for example: ischemia of the heart (e.g. myocardial infarct), of the kidney or of the central nervous system (e.g. stroke), inflammations, muscular dystrophies, cataracts of the eyes, injuries to the central nervous system (e.g. trauma), Alzheimer's disease etc. (see K.K. Wang,

0050/48969

- 2 -

above). It is suspected that there is a connection between these disorders and elevated and persistent intracellular calcium levels. This results in overactivation of calcium-dependent processes, which
5 are then no longer subject to physiological control. Accordingly, overactivation of calpains may also induce pathophysiological processes.

It has therefore been postulated that inhibitors of
10 calpain enzymes may be useful for treating these disorders. Various investigations have confirmed this. Thus, Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25(3), 663-9 and R.T. Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 have shown a neuroprotective effect of
15 calpain inhibitors in acute neurodegenerative disorders or ischemias like those occurring after a stroke. Likewise, calpain inhibitors improved the recovery of the memory deficits and neuromotor disturbances occurring after experimental brain trauma (K.E. Saatman
20 et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 3428-3433). C.L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, found a protective effect of calpain inhibitors on kidneys damaged by hypoxia. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. 1995, 59(1),
25 40-8, were able to show beneficial effects of calpain inhibitors after cardiac damage produced by ischemia or reperfusion. Since the release of the β -AP4 protein is inhibited by calpain inhibitors, a potential therapeutic use for Alzheimer's disease has been
30 proposed (J. Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). The release of interleukin-1 α is likewise inhibited by calpain inhibitors (N. Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). It has further been found that calpain inhibitors have cytotoxic effects on tumor cells
35 (E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25-28 Sept., Int. J. Oncol. 5 (Suppl.), 1994, 381).

0050/48969

- 3 -

Further possible uses of calpain inhibitors are detailed in K.K. Wang, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412-8.

- 5 Calpain inhibitors have already been described in the literature. However, these are predominantly either irreversible or peptide inhibitors. Irreversible inhibitors are usually alkylating substances and have the disadvantage that they react nonselectively or are
10 unstable in the body. Thus, these inhibitors often show unwanted side effects such as toxicity, and are accordingly of limited use or unusable. The irreversible inhibitors can be said to include, for example, the epoxides E 64 (E.B. McGowan et al.,
15 Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 158, 432-5), α -halo ketones (H. Angliker et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 216-20) or disulfides (R. Matsueda et al., Chem. Lett. 1990, 191-194).
- 20 Many known reversible inhibitors of cysteine proteases such as calpain are peptide aldehydes, in particular dipeptide and tripeptide [sic] aldehydes such as, for example, Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, Trends [sic]
25 in Biol. Sci. 1991, 16, 150-3). Under physiological conditions, peptide aldehydes have the disadvantage that, owing to the high reactivity, they are often unstable, may be rapidly metabolized and are prone to nonspecific reactions which may cause toxic effects (J.A. Fehrentz and B. Castro, Synthesis 1983, 676-78.
- 30 JP 08183771 (CA 1996, 605307) and EP 520336 have described aldehydes derived from 4-piperidinoylamides [sic] and 1-carboxypiperidino-4-ylamides [sic] as calpain inhibitors. However, the aldehydes which are claimed herein and are derived from amides of the
35 general structure I with heteroaromatic substituents have not previously been described.

Peptide ketone derivatives are likewise inhibitors of cysteine proteases, in particular calpains. Thus, for

0050/48969

- 4 -

example, ketone derivatives where the keto group is activated by an electron-attracting group such as CF_3 , are known to be inhibitors of serine proteases. In the case of cysteine proteases, derivatives with ketones
5 activated by CF_3 or similar groups have little or no activity (M.R. Angelastro et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13). Surprisingly, to date only ketone derivatives in which, on the one hand, leaving groups in the α position cause irreversible inhibition and, on
10 the other hand, the keto group is activated by a carboxylic acid derivative have been found to be effective inhibitors of calpain (see M.R. Angelastro et al., see above; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 and WO 95/00535). However, only peptide derivatives of
15 these keto amides and keto esters have been described as effective (Zhaozhao Li et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 3472-80; S.L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29 and see above M.R. Angelastro et al.).

20 Ketobenzamides have already been described in the literature. Thus, the keto ester $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$ has been described in WO 91/09801, WO 94/00095 and 92/11850. The analogous phenyl derivative $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COCOOCH}_3$ was, however, found to be
25 only a weak calpain inhibitor in M.R. Angelastro et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13. This derivative is also described in J.P. Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36. The significance of the substituted benzamides has, however, never been investigated to
30 date.

In a number of therapies, such as [lacuna] stroke, the active ingredients are administered intravenously, for example as infusion solution. To do this it is
35 necessary to have available substances, in this case calpain inhibitors, which have adequate solubility in water so that an infusion solution can be prepared. Many of the described calpain inhibitors have, however, the disadvantage that they have only low or no

0050/48969

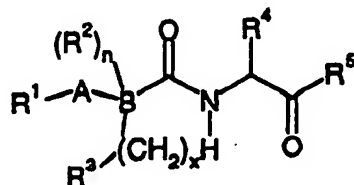
- 5 -

solubility in water and thus are unsuitable for intravenous administration. Active ingredients of this type can be administered only with ancillary substances intended to confer solubility in water (cf. R.T. Bartus et al. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994, 14, 537-544).
 5 These ancillary substances, for example polyethylene glycol, often have side effects, however, or are even incompatible. A non-peptide calpain inhibitor which is soluble in water without ancillary substances would
 10 thus be a great advantage. No such inhibitor has been described to date, and it would thus be novel.

Substituted non-peptide aldehydes, keto carboxylic esters and keto amide derivatives were described in the
 15 present invention. These compounds are novel and surprisingly show the possibility of obtaining potent non-peptide inhibitors of cysteine proteases, such as, for example, calpain, by incorporating rigid structural fragments. In addition, all the present compounds of
 20 the general formula I have at least one aliphatic amine radical and are thus able to bind [sic] salts with acids. A large number of these substances are soluble in water in a 0.5% strength solution at pH 0.4-5 and thus the show the required profile for intravenous
 25 administration as is necessary, for example, for stroke therapy.

The present invention relates to amides of the general formula I

30



and their tautomeric and isomeric forms, possible enantiomeric and diastereomeric forms, and possible
 35 physiologically tolerated salts, in which the variables

0050/48969

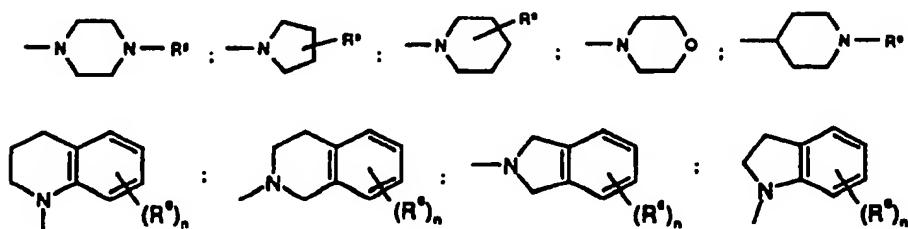
- 6 -

have the following meanings:

5 R^1 can be hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched and unbranched, phenyl, naphthyl, quinolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyridazyl, quinazolyl, quinoxalyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, furanyl and indolyl, it being possible for the rings also to be substituted by up to 3 R^6 radicals, and

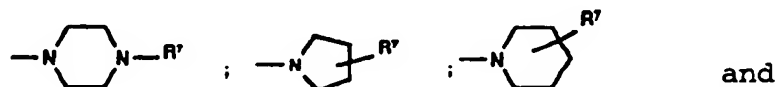
10 R^2 are hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched, O - C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -alkyl-phenyl, C_2 - C_6 -alkenyl-phenyl, C_2 - C_6 -alkynyl-phenyl, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO- C_1 - C_4 -alkyl, NHCO- C_1 - C_4 -alkyl, NHCO-phenyl, CONHR⁹, NHSO₂- C_1 - C_4 -alkyl, NHSO₂-phenyl, SO₂- C_1 - C_4 -alkyl and SO₂-phenyl, and

20 R^3 can be NR^7R^8 or a ring such as



25 R^4 is $-C_1$ - C_6 -alkyl, branched or unbranched, which may also carry a phenyl, pyridyl or naphthyl ring which is in turn substituted by a maximum of two R^6 radicals, and

30 R^5 is hydrogen, COOR¹¹ and CO-Z in which Z is $NR^{12}R^{13}$ and



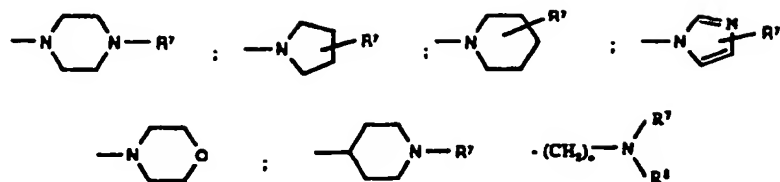
0050/48969

- 7 -

- 5 R^6 is hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, branched or unbranched,
-O- C_1 - C_4 -alkyl, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN,
COOH, COO- C_1 - C_4 -alkyl, -NHCO- C_1 - C_4 -alkyl,
-NHCO-phenyl, -NHSO₂- C_1 - C_4 -alkyl, -NHSO₂-phenyl,
-SO₂- C_1 - C_4 -alkyl and -SO₂-phenyl, and
- 10 R^7 is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, linear or branched, and
which may be substituted by a phenyl ring which
itself may also be substituted by one or two R^{10}
radicals, and
- 15 R^8 is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, linear or branched, which
may be substituted by a phenyl ring which may
itself also be substituted by one or two R^{10}
radicals, and
- 20 R^9 is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched,
which may also carry a substituent R^{16} , or phenyl,
pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, pyrazyl,
naphthyl, quinolyl, imidazolyl, which may also
carry one or two substituents R^{14} , and
- 25 R^{10} can be hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, branched or
unbranched, -O- C_1 - C_4 -alkyl, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 ,
 NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO- C_1 - C_4 -alkyl,
-NHCO- C_1 - C_4 -alkyl, -NHCO-phenyl, -NHSO₂- C_1 - C_4 -alkyl,
-NHSO₂-phenyl, -SO₂- C_1 - C_4 -alkyl and -SO₂-phenyl
- 30 R^{11} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, linear or branched, and
which may be substituted by a phenyl ring which
may itself also be substituted by one or two R^{10}
radicals, and
- 35 R^{12} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched and unbranched,
and

0050/48969

- 8 -



[sic]

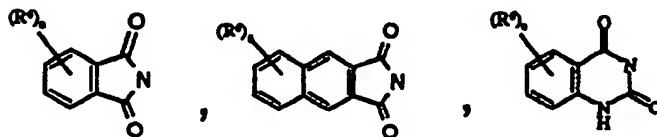
5 R^{13} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched, which may also be substituted by a phenyl ring which may also carry an R^{10} radical, and by [lacuna] and

10 R^{14} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched, O - C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -alkyl, or two R^{14} radicals may represent a bridge $OC(R^{15})_2O$, and

15 R^{15} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched and unbranched, and

20 R^{16} can be a phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, pyrazyl, pyrrolyl, naphthyl, quinolyl, imidazolyl ring, which may also carry one or two substituents R^6 , and

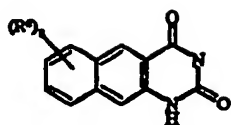
25 A is $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-NHCO-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_o-$, $-NH-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$, $-CH=CH-CONH-$ and



and

0050/48969

- 9 -



[sic]

R¹-A together are also
[lacuna]
and

5

B is phenyl, pyridine, pyrimidine, pyrazine,
imidazole and thiazole and

x is 1, 2 or 3, and

10

n is a number 0, 1 or 2, and

m, o is, independently of one another, a number 0, 1,
2, 3 or 4.

15

The compounds of the formula I can be employed as
racemates, as enantiomerically pure compounds or as
diastereomers. If enantiomerically pure compounds are
required, these can be obtained, for example, by
20 carrying out a classical racemate resolution with the
compounds of the formula I or their intermediates using
a suitable optically active base or acid. On the other
hand, the enantiomeric compounds can likewise be
prepared by using commercially purchasable compounds,
25 for example optically active amino acids such as
phenylalanine, tryptophan and tyrosine.

The invention also relates to compounds which are
mesomers or tautomers of compounds of the formula I,
30 for example those in which the aldehyde or keto group
in formula I is in the form of an enol tautomer.

The invention further relates to the physiologically
tolerated salts of the compounds I which can be
35 obtained by reacting compounds I with a suitable acid

0050/48969

- 10 -

or base. Suitable acids and bases are listed, for example, in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Vol. 10, pp. 224-285. These include, for example, hydrochloric acid, citric acid, 5 tartaric acid, lactic acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, formic acid, maleic acid, fumaric acid etc., and sodium hydroxide, lithium hydroxide, potassium hydroxide and tris.

The amides I according to the invention can be prepared 10 in various ways which has [sic] been outlined in the synthesis scheme.

Synthesis scheme

Heterocyclic carboxylic acids II are linked to suitable 15 amino alcohols III to give the corresponding amides IV. Conventional peptide coupling methods are used for this, as detailed either in C.R. [sic] Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, page 972 et seq., or in Houben-Weyl, Methoden der 20 organischen Chemie, 4th edition, E5, Chapter V. It is preferred to use "activated" acid derivatives of II, with the acid group COOH being converted into a group COL. L is a leaving group such as, for example, Cl, imidazole and N-hydroxybenzotriazole. This activated 25 acid is then reacted with amines to give the amides IV. The reaction takes place in anhydrous inert solvents such as methylene chloride, tetrahydrofuran and dimethylformamide at temperatures from -20 to +25°C.

30 These alcohol derivatives IV can be oxidized to the aldehyde derivatives I according to the invention. Various conventional oxidation reactions can be used for this (see C.R. [sic] Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, page 604 et seq.) 35 such as, for example, Swern and Swern-analogous oxidations (T.T. Tidwell, Synthesis, 1990, 857-70), sodium hypochloride [sic]/TEMPO (S.L. Harbenson et al., see above) or Dess-Martin (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155). Preferably used for this are inert aprotic

0050/48969

- 11 -

solvents such as dimethylformamide, tetrahydrofuran or methylene chloride with oxidizing agents such as DMSO/py x SO₃ or DMSO/oxalyl chloride at temperatures from -50 to +25°C, depending on the method (see above literature).

Alternatively, the carboxylic acid II can be reacted with amino hydroxamic acid derivatives VI to give benzamides VII. The reaction in this case is carried out in the same way as for preparing IV. The hydroxamic derivatives VI can be obtained from the protected amino acids V by reaction with a hydroxylamine. An amide preparation process already described is also used in this case. Elimination of the protective group X, for example Boc, takes place in a normal way, for example with trifluoroacetic acid. The amide hydroxamic acids VII obtained in this way can be converted by reduction into the aldehydes I according to the invention. The reducing agent used for this is, for example, lithium aluminum hydride at temperatures from -60 to 0°C in inert solvents such as tetrahydrofuran or ether.

Carboxylic acids or acid derivatives such as esters IX (P = COOR', COSR') can also be prepared in analogy to the last process and can likewise be converted by reduction into the aldehydes I according to the invention. These processes are listed in R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, pages 619-26.

The amides I according to the invention, which have heterocyclic substituents and have a keto amide or keto ester group, can be prepared in various ways which have been outlined in synthesis schemes 2 and 3.

The carboxylic esters IIa are converted, where appropriate, with acids or bases such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide in aqueous medium or in mixtures of water and organic

0050/48969

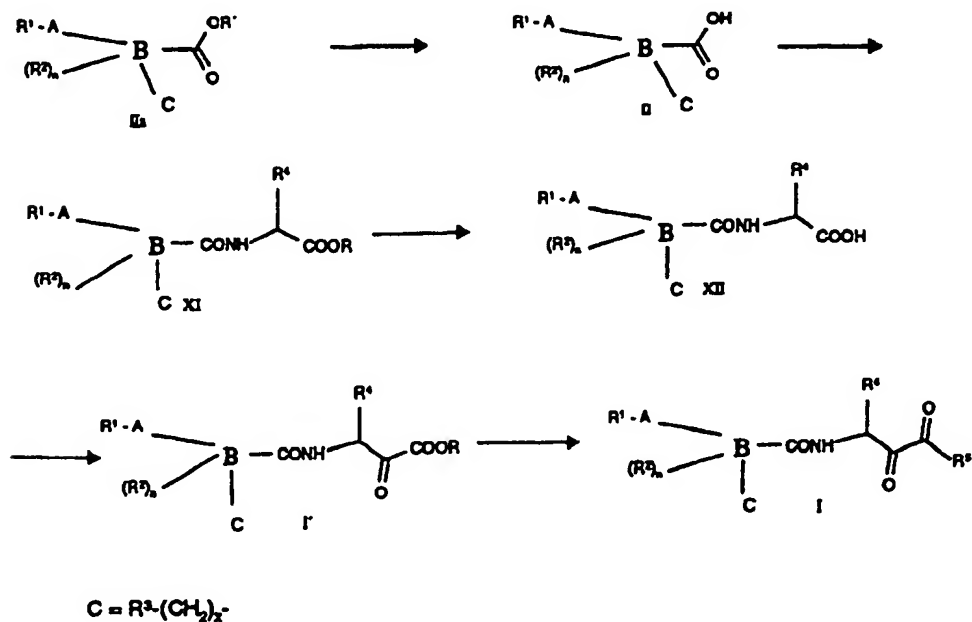
- 12 -

solvents such as alcohols or tetrahydrofuran at room temperature or elevated temperatures, such as 25-100°C, into the acids II.

- 5 These acids II are linked to an α -amino acid derivative using customary conditions which are listed, for example, in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4th edition, E5, Chapter V, and C.R. [sic] Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH
10 Publisher, 1989, Ch. 9.

For example, the carboxylic acids II are converted into the "activated" acid derivatives IIb = Y-COL, where L is a leaving group such as Cl, imidazole and
15 N-hydroxybenzotriazole, and then converted into the derivative XI by adding an amino acid derivative $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{COOR}$. This reaction takes place in anhydrous inert solvents such as methylene chloride, tetrahydrofuran and dimethylformamide at temperatures
20 from -20 to +25°C.

Scheme 1



0050/48969

- 13 -

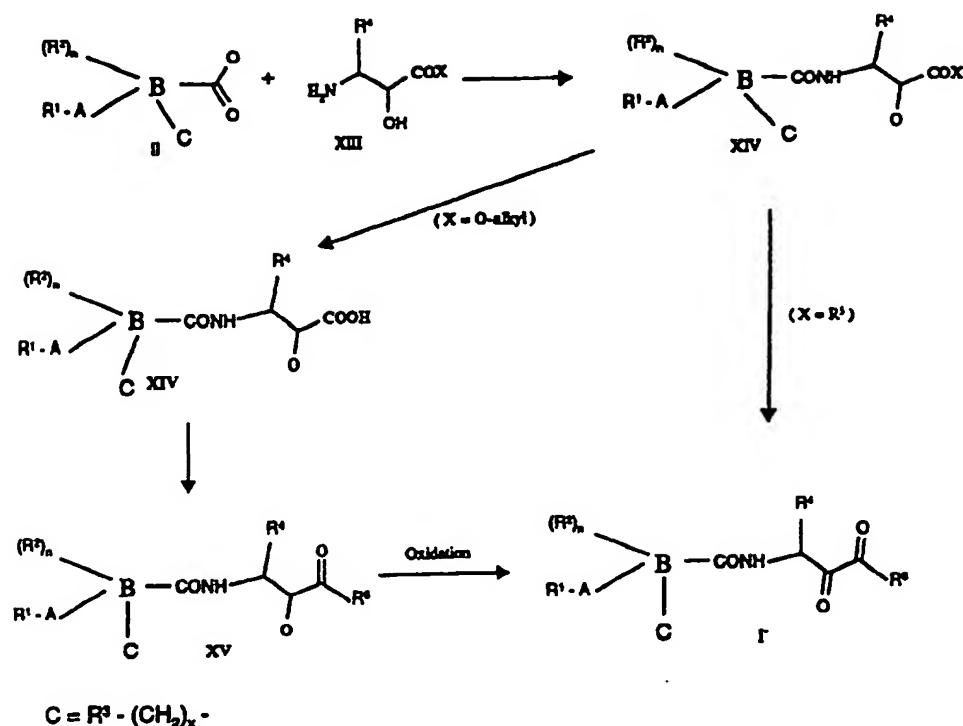
The derivatives XI, which are usually esters, are converted into the keto carboxylic acids XII by hydrolysis analogous to that described above. The keto esters I' are prepared in a Dakin-West-analogous reaction using a method of ZhaoZhao Li et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 3472-80. This entails a [sic] carboxylic acids such as XII being reacted with oxalic monoester chloride at elevated temperature (50-100°C) in solvents such as, for example, tetrahydrofuran, and the product obtained in this way then being reacted with bases such as sodium ethanolate in ethanol at temperatures of 25-80°C to give the keto ester I' according to the invention. The keto esters I' can be hydrolyzed as described above for example to keto carboxylic acids according to the invention.

The reaction to give keto benzamides I' likewise takes place in analogy to the method of ZhaoZhao Li et al. (see above). The keto group in I' is protected by adding 1,2-ethanedithiol with Lewis acid catalysis, such as, for example, boron trifluoride etherate, in inert solvents such as methylene chloride at room temperature, resulting in a dithiane. These derivatives are reacted with amines R^3-H in polar solvents such as alcohols at temperatures of 0-80°C, resulting in the keto amides I ($R^4 = Z$ or NR^7R^8).

0050/48969

- 14 -

Scheme 2



- 5 An alternative method is depicted in scheme 2. The keto carboxylic acids II are reacted with amino hydroxy carboxylic acid derivatives XIII (for preparation of XIII, see S.L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29 or J.P. Burkhardt et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436) using customary peptide coupling methods (see above, Houben-Weyl), resulting in amides XIV. These alcohol derivatives XIV can be oxidized to the keto carboxylic acid derivatives I according to the invention. It is possible to use for this various
- 15 customary oxidation reactions (see C.R. [sic] Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, [lacuna] page 604 et seq.) such as, for example, Swern and Swern-analogous oxidations, preferably dimethyl sulfoxide/pyridine-sulfur trioxide complex in solvents
- 20 such as methylene chloride or tetrahydrofuran, where appropriate with the addition of dimethyl sulfoxide, at room temperature or temperatures from -50 to 25°C (T.T. Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) or sodium

0050/48969

- 15 -

hypochloride [sic]/TEMPO (S.L. Harbenson et al., see above).

In the case of α -hydroxy esters XIV ($X = O\text{-alkyl}$),
5 these can be hydrolyzed to carboxylic acids XV using
methods analogous to those above, but preferably using
lithium hydroxide in water/tetrahydrofuran mixtures at
room temperature. Other esters or amides XVI are
10 prepared by reaction with alcohols or amines under
coupling conditions described above. The alcohol
derivative XVI can be oxidized to give keto carboxylic
acid derivatives I according to the invention.

The preparation of the carboxylic esters II had already
15 been described for some instances, or it takes place by
usual chemical methods.

Compounds in which X is a bond are prepared by
conventional aromatic coupling, for example Suzuki
20 coupling with boric acid derivatives and halides with
palladium catalysis or copper-catalyzed coupling of
aromatic halides. The alkyl-bridged radicals
($X = -(CH_2)_m-$) can be prepared by reducing the analogous
ketones or by alkylating the organolithium, e.g. ortho-
25 phenyloxazolidines, or other organometallic compounds
(cf. I.M. Dordor et al., J. Chem. Soc. Perkins Trans.
I, 1984, 1247-52).

Ether-bridged derivatives are prepared by alkylating
30 the corresponding alcohols or phenols with halides.

The sulfoxides and sulfones can be obtained by
oxidizing the corresponding thioethers.

35 Alkene- and alkyne-bridged compounds are prepared, for
example, by the Heck reaction from aromatic halides and
corresponding alkenes and alkynes (cf. I. Sakamoto et
al., Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 2754-59).

0050/48969

- 16 -

The chalcones are produced by condensing acetophenones with aldehydes and can, where appropriate, be converted into the analogous alkyl derivatives by hydrogenation.

- 5 Amides and sulfonamides are prepared from the amines and acid derivatives in analogy to the methods described above.

- 10 The dialkylaminoalkyl substituents are obtained by reductive amination of the aldehyde derivatives with the appropriate amines in the presence of boron hydrides such as the BH_3 /pyridine complex or or [sic] NaBH_3CN (A.F. Abdel-Magid, C.A. Maryanoff, K.G. Carson, Tetrahedron Lett. 10990 [sic], 31, 5595; A.E. Moormann, 15 Synth. Commun. 1993, 23, 789).

- The amides I with heterocyclic substituents of the present invention are inhibitors of cysteine proteases, especially cysteine proteases such as calpains I and II 20 and cathepsins B and L.

- The inhibitory effect of the amides I with heterocyclic substituents has been determined using enzyme assays known from the literature, determining as criterion of 25 effect a concentration of the inhibitor at which 50% of the enzyme activity is inhibited ($= \text{IC}_{50}$). The amides I were measured in this way for their inhibitory effect on calpain I, calpain II and cathepsin B.

30 Cathepsin B assay

- The inhibition of cathepsin B was determined by a method analogous to that of S. Hasnain et al., J. Biol. Chem., 1993, 268, 235-40.

35

2 μl of an inhibitor solution prepared from inhibitor and DMSO (final concentrations: 100 μM to 0.01 μM) are added to 88 μl of cathepsin B (cathepsin B from human liver (Calbiochem), diluted to 5 units in 500 μM

0050/48969

- 17 -

buffer). This mixture is preincubated at room temperature (25°C) for 60 minutes and then the reaction is started by adding 10 µl of 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (in buffer with 10% DMSO). The reaction is followed in a
5 microtiter plate reader at 405 nM [sic] for 30 minutes. The IC₅₀s are then determined from the maximum gradients.

Calpain I and II assay

10

The testing of the inhibitory properties of calpain inhibitors takes place in buffer with 50 mM tris-HCl, pH 7.5; 0.1 M NaCl; 1 mM dithiotreitol [sic]; 0.11 mM CaCl₂, using the fluorogenic calpain substrate
15 Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM dissolved in DMSO, Bachem/Switzerland). Human µ-calpain is isolated from erythrocytes, and enzyme with a purity > 95%, assessed by SDS-PAGE, Western blot analysis and N-terminal sequencing, is obtained after several chromatographic
20 steps (DEAE-Sepharose, phenyl-Sepharose, Superdex 200 and blue Sepharose). The fluorescence of the cleavage product 7-amino-4-methylcoumarin (AMC) is followed in a Spex Fluorolog fluorimeter at λ_{ex} = 380 nm and λ_{em} = 460 nm. The cleavage of the substrate is linear in a
25 measurement range of 60 min., and the autocatalytic activity of calpain is low, if the tests are carried out at temperatures of 12°C. The inhibitors and the calpain substrate are added to the test mixture as DMSO solutions, and the final concentration of DMSO ought
30 not to exceed 2%.

In a test mixture, 10 µl of substrate (250 µM final) and then 10 µl of µ-calpain (2 µg/ml final, i.e. 18 nM) are added to a 1 ml cuvette containing buffer. The
35 calpain-mediated cleavage of the substrate is measured for 15 - 20 min. Then 10 µl of inhibitor (50-100 µM solution in DMSO) are added and the inhibition of cleavage is measured for a further 40 min.

0050/48969

- 18 -

K_i values are determined using the classical equation for reversible inhibition:

(Methods in Enzymology,)

- 5 $K_i = I(v_0/v_i) - 1$; where I = inhibitor concentration,
 v_0 = initial rate before addition of the inhibitor;
 v_i = reaction rate at equilibrium.

The rate is calculated from $v = \text{AMC liberation/time}$,
10 i.e. height/time.

Calpain is an intracellular cysteine protease. Calpain inhibitors must pass through the cell membrane in order to prevent intracellular proteins from being broken
15 down by calpain. Some known calpain inhibitors, such as, for example, E 64 and leupeptin, cross cell membranes only poorly and accordingly show only a poor effect on cells, although they are good calpain inhibitors. The aim is to find compounds better able to
20 cross membranes. Human platelets are used to demonstrate the ability of calpain inhibitors to cross membranes.

Calpain-mediated breakdown of tyrosine kinase pp60src
25 in platelets

Tyrosine kinase pp60src is cleaved by calpain after activation of platelets. This has been investigated in detail by Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, Vol. 268,
30 12603-12608. This revealed that the cleavage of pp60src can be prevented by calpeptin, a calpain inhibitor. The cellular efficacy of our substances was tested based on this publication. Fresh, citrated, human blood was centrifuged at 200 g for 15 min. The platelet-rich
35 plasma was pooled and diluted 1:1 with platelet buffer (platelet buffer: 68 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 0.5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$, 0.24 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, 12 mM NaHCO_3 , 5.6 mM glucose, 1 mM EDTA, pH 7.4). After a centrifugation step and washing step with platelet

0050/48969

- 19 -

buffer, the platelets were adjusted to 10^7 cells/ml. The human platelets were isolated at RT.

In the assay mixture, isolated platelets (2×10^6) were
5 preincubated with various concentrations of inhibitors
(dissolved in DMSO) at 37°C for 5 min. The platelets
were then activated with $1 \mu\text{M}$ ionophore A23187 and 5 mM
 CaCl_2 . After incubation for 5 min., the platelets were
briefly centrifuged at 13,000 rpm, and the pellet was
10 taken up SDS sample buffer (SDS sample buffer: 20 mM
Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0.5 mM PMSF,
5 $\mu\text{g/ml}$ leupeptin, 10 $\mu\text{g/ml}$ pepstatin, 10% glycerol and
1% SDS). The proteins were fractionated in a 12% gel,
and pp60src and its 52 kDa and 47 kDa cleavage products
15 were identified by Western blotting. The polyclonal
rabbit antibody used, anti-cys-src (pp60^{c-src}), was
purchased from Biomol Feinchemikalien (Hamburg). This
primary antibody was detected using a second,
HRP-coupled goat antibody (Boehringer Mannheim, FRG).
20 The Western blotting was carried out by known methods.

The cleavage of pp60src was quantified by densitometry,
using as controls unactivated (control 1: no cleavage)
and ionophore- and calcium-treated platelets
25 (control 2: corresponds to 100% cleavage). The ED_{50}
corresponds to the concentration of inhibitor at which
the intensity of the color reaction is reduced by 50%.

Glutamate-induced cell death in cortical neurones

30

The test was carried out as in Choi D.W., Maulucci-
Gedde M.A. and Kriegstein A.R., "Glutamate neuro-
toxicity in cortical cell culture". J. Neurosci. 1989,
7, 357-368.

35

The cortex halves were dissected out of 15-day old
mouse embryos and the single cells were obtained
enzymatically (trypsin). These cells (glia and cortical
neurones) are seeded out in 24-well plates. After three

0050/48969

- 20 -

days (laminin-coated plates) or seven days (ornithine-coated plates), the mitosis treatment is carried out with FDU (5-fluoro-2-deoxyuridines [sic]). 15 days after preparation of the cells, cell death is induced
5 by adding glutamate (15 minutes). After removal of glutamate, the calpain inhibitors are added. 24 hours later, the cell damage is estimated by determining lactate dehydrogenase (LDH) in the cell culture supernatant.

10

It is postulated that calpain is also involved in apoptotic cell death (M.K.T. Squier et al., J. Cell. Physiol. 1994, 159, 229-237; T. Patel et al. Faseb Journal 1996, 590, 587-597). For this reason, in
15 another model, cell death was induced in a human cell line with calcium in the presence of a calcium ionophore. Calpain inhibitors must get inside the cell and inhibit calpain there in order to prevent the induced cell death.

20

Calcium-mediated cell death in NT2 cells

Cell death can be induced in the human cell line NT2 by calcium in the presence of the ionophore A 23187.
25 10^5 cells/well were plated out in microtiter plates 20 hours before the test. After this period, the cells were incubated with various concentrations of inhibitors in the presence of 2.5 μ M ionophore and 5 mM calcium. 0.05 ml of XTT (Cell Proliferation Kit II,
30 Boehringer Mannheim) was added to the reaction mixture after 5 hours. The optical density was determined approximately 17 hours later, in accordance with the manufacturer's information, in an SLT Easy Reader EAR 400. The optical density at which half the cells
35 have died is calculated from the two controls with cells without inhibitors incubated in the absence and presence of ionophore.

0050/48969

- 21 -

Elevated glutamate activities occur in a number of neurological disorders of psychological disturbances and lead to states of overexcitation or toxic effects in the central nervous system (CNS). The effects of glutamate are mediated by various receptors. Two of these receptors are classified, in accordance with the specific agonists, as NMDA receptor and AMPA receptor. Antagonists to these glutamate-mediated effects can thus be employed for treating these disorders, in particular for therapeutic use for neurodegenerative disorders such as Huntington's chorea and Parkinson's disease, neurotoxic impairments after hypoxia, anoxia, ischemia and after lesions like those occurring after stroke and trauma, or else as antiepileptics (cf. Arzheim. Forschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338; Drugs of the Future 1989, 14, 1059-1071). De [sic]

Protection from cerebral overexcitation by excitatory amino acids (NMDA and AMPA antagonism in mice)

Intracerebral administration of excitatory amino acids (EAA) induces such drastic overexcitation that it leads to convulsions and death of the animals (mice) within a short time. These signs can be inhibited by systemic, e.g. intraperitoneal, administration of centrally acting substances (EAA antagonists). Since excessive activation of EAA receptors in the central nervous system plays a significant part in the pathogenesis of various neurological disorders, it is possible to infer from the detected EAA antagonism in vivo that the substances may have therapeutic uses for such CNS disorders. As a measure of the efficacy of the substances, an ED₅₀ was determined, at which 50% of the animals are free of signs, owing to the previous i.p. administration of the measured substance, by a fixed dose of either NMDA or AMPA.

0050/48969

- 22 -

The amides I with heterocyclic substituents are inhibitors of cysteine derivatives [sic] such as calpain I and II and cathepsin B and L, and can thus be used to control diseases associated with an elevated activity of calpain enzymes or cathepsin enzymes. The present amides I can accordingly be used to treat neurodegenerative disorders occurring after ischemia, trauma, subarachnoid hemorrhages and stroke, and neurodegenerative disorders such as multi-infarct dementia, Alzheimer's disease, Huntington's disease and epilepsies and, in addition, to treat damage to the heart after cardiac ischemia, damage to the kidneys after renal ischemia, skeletal muscle damage, muscular dystrophies, damage caused by proliferation of smooth muscle cells, coronary vasospasms, cerebral vasospasms, cataracts of the eyes, restenosis of the blood vessels after angioplasty. In addition, the amides I may be useful in the chemotherapy of tumors and metastasis thereof and for treating disorders in which an elevated interleukin-1 level occurs, such as inflammation and rheumatic disorders.

The pharmaceutical preparations according to the invention comprise a therapeutically effective amount of the compounds I in addition to conventional pharmaceutical ancillary substances.

The active ingredients can be present in the usual concentrations for local external use, for example in dusting powders, ointments or sprays. As a rule, the active ingredients are present in an amount of from 0.001 to 1% by weight, preferably 0.001 to 0.1% by weight.

For internal use, the preparations are administered in single doses. From 0.1 to 100 mg are given per kg of body weight in a single dose. The preparation may be administered in one or more doses each day, depending on the nature and severity of the disorders.

0050/48969

- 23 -

- The pharmaceutical preparations according to the invention comprise, apart from the active ingredient, the customary excipients and diluents appropriate for the required mode of administration. For local external use it is possible to use pharmaceutical ancillary substances such as ethanol, isopropanol, ethoxylated castor oil, ethoxylated hydrogenated castor oil, polyacrylic acid, polyethylene glycol, polyethylene glyco [sic] stearate, ethoxylated fatty alcohols, liquid paraffin, petrolatum and wool fat. Suitable examples for internal use are lactose, propylene glycol, ethanol, starch, talc and polyvinylpyrrolidone.
- It is also possible for antioxidants such as tocopherol and butylated hydroxyanisole, and butylated hydroxytoluene, flavor-improving additives, stabilizers, emulsifiers and lubricants to be present.
- The substances which are present in the preparation in addition to the active ingredient, and the substances used in producing the pharmaceutical preparations, are toxicologically acceptable and compatible with the active ingredient in each case. The pharmaceutical preparations are produced in a conventional way, for example by mixing the active ingredient with other [sic] customary excipients and diluents.

- The pharmaceutical preparations can be administered in various ways, for example orally, parenterally, such as intravenously by infusion, subcutaneously, intraperitoneally and topically. Thus, possible presentations are tablets, emulsions, solutions for infusion and injection, pastes, ointments, gels, creams, lotions, dusting powders and sprays.

0050/48969

- 24 -

Examples**Example 1**

5 2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amide

a) Methyl 2-(4-phenyl-1-piperazinylmethyl)benzoate

10 10.0 g of methyl 2-chloromethylbenzoate, 15 g of
potassium carbonate, 8.8 g of N-phenylpiperazine
and a spatula-tip of 18-crown-6 in 200 ml of DMF
were heated at 100°C for 5 h and then stirred at
room temperature for 60 h. The excess potassium
15 carbonate was filtered off, the filtrate was
concentrated, and the residue was partitioned
between water and ethyl acetate. Drying of the
organic phase over magnesium sulfate and removal
of the solvent resulted in 16.8 g (100%) of the
20 product.

b) 2-(4-phenyl-1-piperazinylmethyl)benzoic acid

25 16.8 g of intermediate 1a were introduced into
150 ml of THF, and 1.7 g of LiOH in 150 ml of
water were added at room temperature. The cloudy
solution was clarified by adding 10 ml of MeOH.
The reaction mixture was stirred at room
temperature for 12 h and hydrolyzed with an
30 equimolar amount of 1 M HCl. The reaction mixture
was evaporated to dryness, and the residue was
taken up in methanol/toluene. Removal of the
solvent resulted in 15.2 g (86%) of the product,
which still contained salt.

35

0050/48969

- 25 -

c) 2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amide

5 3.0 g of intermediate 1b and 3 ml of triethylamine were introduced into 50 ml of DMF. 5 g of sodium sulfate were added and the mixture was stirred for 30 min. 1.5 g of phenylalaninol, 1.4 g of HOBT and 2.1 g of EDC were successively added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature
10 overnight. The reaction mixture was poured into distilled water, made alkaline with NaHCO₃, saturated with NaCl and extracted three times with 100 ml of methylene chloride. The organic phases were washed twice with water and dried over
15 magnesium sulfate. Removal of the solvent resulted in 2.5 g (59%) of the product.

d) 2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amide

20 2.3 g of intermediate 1c were introduced into 50 ml of DMSO in the presence of 2.4 g of triethylamine, and 2.5 g of SO₃/pyridine complex were added. The mixture was stirred at room
25 temperature overnight. The mixture was poured into 250 ml of distilled water, made alkaline with NaHCO₃, saturated with NaCl and extracted with 100 ml of methylene chloride, and the organic phase was dried over magnesium sulfate. After
30 removal of the solvent, the residue was dissolved in THF, and the hydrochloride was precipitated with HCl in dioxane. The precipitate was filtered off with suction and washed several times with ether, resulting in 1.9 g (71%) of the product.

35

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.9 (2H), 3.0-3.3 (8H), 4.1-4.5 (2H), 4.7 (1H), 6.8-7.7 (14H), 9.3 (1H), 9.8 (1H) ppm.

0050/48969

- 26 -

Example 2**2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl)amide**

5

- a) Methyl 2-((4-benzyl-1-piperazinyl)methyl)benzoate
[sic]

10

10.0 g of methyl 2-chlorobenzoate and 9.6 g of N-benzylpiperazine were reacted in 200 ml of DMF in the presence of 15 g of potassium carbonate at 100°C in analogy to Example 1a, resulting in 17.6 g (100%) of the product.

15

- b) 2-((4-Benzyl-1-piperazinyl)methyl)benzoic [sic]
acid

20

17.5 g of intermediate 2a in 150 ml of THF were hydrolyzed with 1.6 g of LiOH in 150 ml of water in analogy to Example 1b, resulting in 9.1 g (54%) of the product.

25

- c) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl)amide

30

3.0 g of intermediate 2b were reacted in 60 ml of DMF with 3 ml of triethylamine, 1.5 g of phenylalaninol, 1.3 g of HOBT and 2.0 g of EDC in analogy to Example 1c, resulting in 2.0 g (46%) of the product.

35

- d) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl)amide

1.5 g of intermediate 2c were oxidized in 40 ml of DMSO with 1.9 g of SO₃/pyridine complex in 20 ml of DMSO in the presence of 2.3 ml of triethylamine in analogy to Example 1d, resulting in 0.4 g (21%) of the product in the form of the fumarate.

0050/48969

- 27 -

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 2.1-2.3 (8H), 2.9-3.0 (1H), 3.3-3.6 (6H), 4.5 (1H), 6.6 (2H), 7.1-7.7 (14H), 9.7 (1H), 10.3 (1H) ppm.

5

Example 3

2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amide

10

a) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)amide

15

1.5 g of intermediate 2b were reacted in 40 ml of DMF with 0.7 ml of triethylamine, 1.0 g of 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyramide hydrochloride, 0.6 g of HOBT and 0.9 g of EDC in analogy to Example 1c, resulting in 0.8 g (38%) of the product.

20

b) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amide

25

0.7 g of intermediate 3a were oxidized in 20 ml of DMSO with 0.7 g of SO_3 /pyridine complex in the presence of 0.8 g of triethylamine in analogy to Example 1d, resulting in 0.1 g (18%) of the product in the form of the free base.

30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 2.3 (4H), 2.8-3.5 (8H), 5.3 (1H), 6.7-7.5 (16H), 7.8 (1H), 8.1 (1H), 10.3 (1H) ppm.

Example 4

35

2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amide

0050/48969

- 28 -

- a) Methyl 2-(4-((3-methylphenyl)-1-piperazinyl)-methyl)benzoate [sic]

5 4.0 g of methyl 2-chloromethylbenzoate and 4.4 g of 3-methylphenylpiperazine were heated in 200 ml of DMF in the presence of 4.5 g of potassium carbonate at 140°C for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases
10 were washed three times with saturated brine, dried over magnesium sulfate and concentrated, resulting in 6.5 g (92%) of the product.

- b) 2-(4-((3-Methylphenyl)-1-piperazinyl)methyl)-benzoic [sic] acid
15

5.9 g of intermediate 4a were dissolved in 75 ml of THF and hydrolyzed with 0.9 g of LiOH in 75 ml of water in analogy to Example 1b, resulting in
20 2.9 g (51%) of the product.

- c) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)-benzoic acid N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)amide
25

1.8 g of intermediate 4b were introduced into 50 ml of DMF in the presence of 2.7 ml of triethylamine, and 0.8 g of HOBt, 1.3 g of 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyramide hydrochloride
30 and 1.2 g of EDC were successively added, in analogy to Example 1c, resulting in 1.4 g (50%) of the product.

- d) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)-benzoic acid N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amide
35

1.2 g of intermediate 4c were dissolved in 30 ml of DMSO and oxidized with 1.6 g of SO₃/pyridine

0050/48969

- 29 -

complex in the presence of 1.5 ml of triethylamine in analogy to Example 1d, resulting in 1.0 g (83%) of the product.

5 MS: m/e = 484 (M^+)

Examples 5 and 6 were synthesized in analogy to Example 1.

10 Example 5

3-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amide fumarate

15 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 2.5 (4H), 2.9 (1H), 3.2 (4H), 3.3 (1H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.6 (2H), 6.75 (1H), 6.9 (2H), 7.2 (2H), 7.2-7.3 (5H), 7.45 (1H), 7.55 (1H), 7.75 (1H), 7.8 (2H), 8.9 (1H), 9.7 (1H) ppm.

20 Example 6

3-((4-(2-tert-Butyl-4-trifluoromethylpyrimidin-6-yl)-homopiperazin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amide

25

MS: m/e = 568 ($M^+ + 1$)

Example 7

30 **4-(N-(3,4-Dioxomethylene)benzyl-N-methylaminomethyl)-benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amide**

a) 4-(N-(3,4-Dioxomethylene)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoic acid

35

11.5 g of N-(3,4-dioxomethylene)benzyl-N-methylamine and 15.5 g of triethylamine were introduced into [lacuna], and 15.0 g of 4-bromomethylbenzoic acid in 100 ml of THF were

0050/48969

- 30 -

5 added. The reaction mixture was briefly heated to reflux and then stirred at room temperature for 15 h. After filtering off the salts, the mother liquor was concentrated, and the residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water. The aqueous phase was made alkaline and extracted several times with ethyl acetate, resulting in 6.6 g (32%) of the product as a white solid.

10 b) 4-(N-(3,4-Dioxomethylene)benzyl-N-methylamino-methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)-amide

15 4.4 g of intermediate 5a [sic] were introduced into 50 ml of DMF in the presence of 2.9 g of triethylamine, and 1.8 g of HOBT, 2.0 g of phenylalaninol and 2.8 g of EDC were successively added, in analogy to Example 1c, resulting in 2.3 g (40%) of the product.

20 c) 4-(N-(3,4-Dioxomethylene)benzyl-N-methylamino-methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)-amide

25 2.0 g of intermediate 5b [sic] were dissolved in 60 ml of DMSO and oxidized with 2.1 g of SO₃/pyridine complex in the presence of 1.8 ml of triethylamine in analogy to Example 1d, resulting in 1.3 g (68%) of the product.

30 ¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 2.9 (3H), 3.2 (2H), 4.3-4.9 (5H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.2-7.4 (5H), 7.8 (2H), 8.25 (2H) ppm.

35 MS: m/e = 430 (M⁺)

Examples 8-28 were prepared in analogy to Example 7.

0050/48969

- 31 -

Example 8

4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl)amide

5

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 2.9 (3H), 3.2 (2H), 4.3-5.0 (5H), 6.7 (1H), 7.25-7.5 (8H), 7.55 (2H), 7.8 (2H), 8.2 (2H) ppm.

10 MS: m/e = 386 (M^+)**Example 9**

4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl)amide

15

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 2.9 (3H), 3.3 (2H), 4.0 (3H), 4.3-4.9 (5H), 6.7 (1H), 7.1-7.4 (7H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.2 (2H) ppm.

20

MS: m/e = 416 (M^+)**Example 10**

4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoic acid N-(3-butan-1-yl)amide

25

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ = 1.1 (3H), 1.6 (2H), 2.0 (2H), 2.9 (3H), 4.3-4.5 (3H), 4.7 (1H), 4.8 (1H), 6.6 (1H), 7.3-7.6 (5H), 7.8 (2H), 8.3 (2H) ppm.

30

MS: m/e = 338 (M^+)**Example 11**

35

4-(N-(3,4-Dioxomethylene)benzyl-N-methylaminomethyl)-benzoic acid N-(3-butan-1-yl)amide

0050/48969

- 32 -

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): $\delta = 1.1$ (3H), 1.6 (2H), 1.9 (2H), 2.9 (3H), 4.25-4.6 (4H), 4.75 (1H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.8 (2H), 8.3 (2H) ppm.

5 MS: $m/e = 382$ (M^+)

Example 12

10 4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoic acid
N-(3-butan-1-al-2-yl)amide

MS: $m/e = 368$ (M^+)

Example 13

15

4-(N-(3,4-Dioxomethylene)benzyl-N-methylaminomethyl)-
benzoic acid N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amide

20 $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): $\delta = 1.0-2.0$ (13H), 2.9 (3H), 4.3-4.9 (4H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.8 (2H), 8.3 (2H) ppm.

MS: $m/e = 436$ (M^+)

25 **Example 14**

4-(N-(4-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoic acid N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amide

30 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.0-1.8$ (13H), 2.1 (3H), 3.4 (2H), 3.5 (2H), 4.3 (1H), 7.1-7.4 (5H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

Example 15

35

4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoic acid
N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amide

0050/48969

- 33 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.0-1.8 (13H), 2.1 (3H), 3.4 (2H), 3.5 (2H), 3.7 (3H), 4.3 (1H), 6.8 (2H), 7.25 (2H), 7.5 (2H), 7.9 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

5 **Example 16**

4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-cyclohexylpropan-1-yl)amide

10 MS: m/e = 420 (M^+)**Example 17**

15 **4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-butan-1-yl)amide**

MS: m/e = 364 (M^+)**Example 18**

20

4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl)amide

MS: m/e = 412 (M^+)

25

Example 19

4-((1,2,3,4-Dihydroquinolin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-cyclohexylpropan-1-yl)amide

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.0-1.9 (13H), 2.0 (2H), 2.8 (2H), 3.3 (2H), 4.5 (2H), 4.8 (1H), 6.4 (1H), 6.5 (2H), 7.0 (2H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 9.7 (1H) ppm.

35 MS: m/e = 404 (M^+)

0050/48969

- 34 -

Example 20**4-((1,2,3,4-Dihydroquinolin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl)amide**

5

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1.9 (2H), 2.75 (2H), 2.9 (1H), 3.3 (1H), 3.4 (2H), 4.4 (1H), 4.5 (2H), 6.3 (2H), 6.8 (2H), 7.1-7.25 (5H), 7.3 (2H), 7.7 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

10

MS: m/e = 398 (M⁺)**Example 21**

15 **4-((1,2,3,4-Dihydroquinolin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-butan-1-yl)amide**

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.2-2.0 (6H), 2.7 (2H), 3.3 (2H), 4.2 (1H), 4.5 (2H), 6.4 (2H), 6.8 (2H), 7.3 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

20

MS: m/e = 350 (M⁺)**Example 22**

25

4-((1,2,3,4-Dihydroisoquinolin-2-yl)methyl)benzoic acid N-(3-cyclohexylpropan-1-yl)amide

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9-1.8 (13H), 2.7-2.9 (4H), 3.6 (2H), 3.75 (2H), 4.4 (1H), 6.9-7.1 (4H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

30

MS: m/e = 404 (M⁺)

35 **Example 23**

4-((1,2,3,4-Dihydroisoquinolin-2-yl)methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl)amide

0050/48969

- 35 -

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.7 (2H), 2.8 (2H), 2.9 (1H), 3.2 (1H), 3.5 (2H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.9-7.1 (4H), 7.2-7.3 (5H), 7.5 (2H), 7.75 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

5

MS: m/e = 398 (M⁺)**Example 24**

10 **4-((1,2,3,4-Dihydroisoquinolin-2-yl)methyl)benzoic acid N-(3-butan-1-yl-2-yl)amide hydrochloride**

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.2-2.0 (4H), 3.0 (1H), 3.3 (2H), 3.6 (1H), 4.1-4.6 (5H), 7.2 (4H), 7.8 (2H),
15 8.0 (2H), 9.0 (1H), 9.5 (1H), 11.75 (1H) ppm.

Example 25

20 **4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)-methyl)benzoic acid N-(3-cyclohexylpropan-1-yl-2-yl)-amide**

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 0.9-1.9 (13H), 2.7 (4H), 3.4 (2H), 3.6 (3H), 3.65 (2H), 3.7 (3H), 4.3 (1H), 6.5 (1H), 6.6
25 (1H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

MS: m/e = 464 (M⁺)**Example 26**

30

4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)-methyl)benzoic acid N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amide

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.7 (4H), 2.9 (1H), 3.25 (1H), 3.6
35 (6H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.6 (1H), 6.7 (1H), 7.2-7.3 (5H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.9 (1H), 9.6 (1H) ppm.

MS: m/e = 458 (M⁺)

0050/48969

- 36 -

Example 27

4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)-methyl)benzoic acid N-(3-butan-1-al-2-yl)amide

5

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.4 (2H), 1.5-1.8 (2H), 2.7 (4H), 3.4 (2H), 3.7 (3H), 3.75 (3H), 3.8 (2H), 4.3 (1H), 6.6 (1H), 6.7 (1H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

10

MS: m/e = 410 (M^+)

Example 28

15 2-((1,2,3,4-Dihydroquinolin-1-yl)methyl)benzoic acid N-(3-butan-1-al-2-yl)amide

MS: m/e = 441 (M^+)

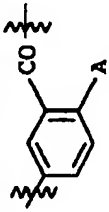
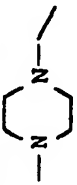




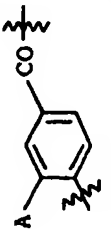

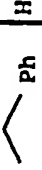
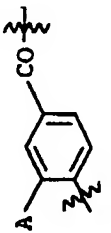
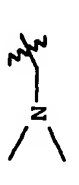
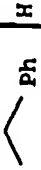
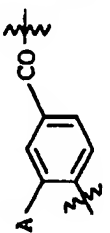
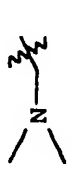
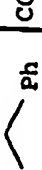
0050/48969

- 37 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
1	Bu	SO ₂ NH	H				H
2	2-Py	SO ₂ NH	H				H
3		SO ₂ NH	H				H
4		SO ₂ NH	H				H

0050/48969

- 38 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
5	Ph	CH ₂ O	H				H
6	2-Py	CH ₂ O	H				H
7	Bu	SO ₂ NH	H				H
8	Naphth	SO ₂ NH	H				H
9	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂

0050/48969

- 39 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
10	Ph	SO ₂ NH	H				H
11	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
12	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂
13	Ph	-O-	H				H
14	Ph	-S-	H				CONH ₂

0050/48969

- 40 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
15	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
16	2-Py	SO ₂ NH	H				H
17		SO ₂ NH	H				H
18	Ph	-O-	H				H
19	Ph	-S-	H				CONH ₂

0050/48969

- 41 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
20	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
21	Naphth	SO ₂ NH	H				H
22	Ph	SO ₂ NH	H		Et ₃ N		H
23	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
24	2-Py	SO ₂ NH	H				H

0050/48969

- 42 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
25	Ph	-O-	H				CONH ₂
26	2-Py	SO ₂ NH	H				H
27	Ph	-O-	H				CONH ₂
28	Ph	-O-	H				H
29	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂

0050/48969

- 43 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
30	Bu	SO ₂ NH	H				H
31	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
32	Ph	-O-	H		Et ₂ N		H
33		SO ₂ NH	H				CONH ₂
34		SO ₂ NH	H				H

0050/48969

- 44 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
35	Ph	-O-	H		Et ₂ N —	—	CONH ₂
36	Ph	-O-	H		Et ₂ N —		
37		SO ₂ NH	H				
38	Ph	CONH	MeO		Me ₂ N —		H
39	Naphth	CONH	MeO		Et ₂ N —		H

0050/48969

- 45 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\ \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{R}^3 \\ \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
40	Ph	CONH	Et		Me ₂ N		H
41	Bu	SO ₂ NH	H				H
42	Naphth	CONH	Et		Et ₂ N		H
43	Ph		Et		Me ₂ N		H
44		SO ₂ NH	H		Et ₂ N		CONH ₂

0050/48969

- 46 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \end{array} $	R ³ --- (CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
45	Ph		MeO				H
46	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂
47	Naphth	SO ₂ NH	H				H
48	H	M=O=O	H				H
49	Ph	-O-	H				H

0050/48969

- 47 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
50	Ph	-O-	H		Me ₂ N---CH ₂ ---		CONH ₂
51	Naphth	CONH	MeO				CONH ₂
52	Bu	SO ₂ NH	H				
53	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
54	2-Py	SO ₂ NH	H				H

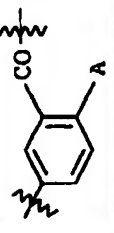


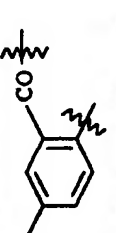
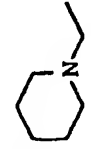
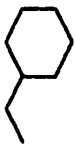
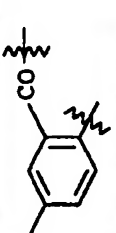
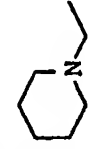

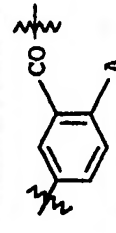
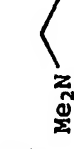

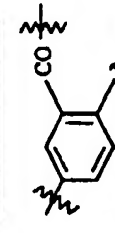

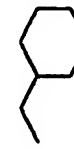
0050/48969

- 48 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
55	Ph	CONH	MeO				CONH ₂
56	Bu	SO ₂ NH	H				H
57		SO ₂ NH	H		Me ₂ N		CONH ₂
58		SO ₂ NH	H				H
59		SO ₂ NH	H				H

0050/48969

- 49 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
60	Ph	CONH	Et				CONH ₂
61	Ph	-O-	H				H
62	Ph	-O-	H				H
63	Ph	-O-	H				CONH ₂
64	Ph	-O-	H				CONH ₂

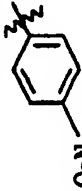
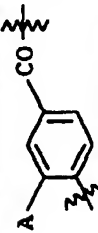
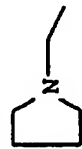

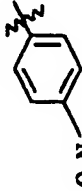
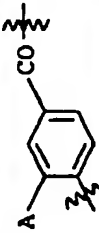

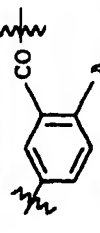
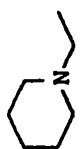

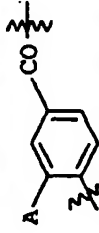
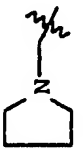


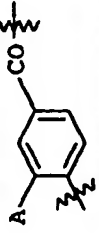
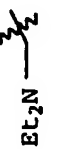

0050/48969

- 50 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
65	Ph	CONH	MeO				CONH ₂
66	Ph	SO ₂ NH	H				
67	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
68	Ph	SO ₂ NH	H				H
69	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂

0050/48969

- 51 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
70		SO ₂ NH	H				H
71		SO ₂ NH	H		Et ₂		CONH ₂
72	Ph	CONH	Et				H
73	Bu	SO ₂ NH	H				
74	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂

0050/48969

- 52 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
75	Naphtha	SO ₂ NH	H			H	
76		SO ₂ NH	H			H	
77		SO ₂ NH	H			Ph	CONH ₂
78		SO ₂ NH	H		Et ₂ N		CONH ₂
79		SO ₂ NH	H			Ph	CONH ₂

0050/48969

- 53 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \quad \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
80	Naphth	CONH	MeO				H
81	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂
82	Naphth	SO ₂ NH	H				H
83		SO ₂ NH	H				CONH ₂
84		SO ₂ NH	H				CONH ₂

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
85	Ph	—O—	H				CONH ₂
86	Ph	—S—	H				H
87	Ph	—O—	H				H
88	Ph	—O—	H				CONH ₂
89	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂

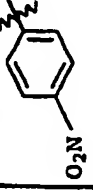
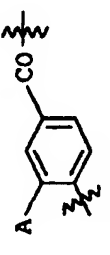
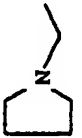

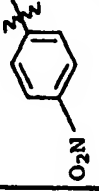
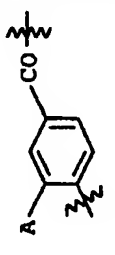
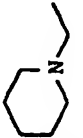

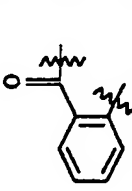
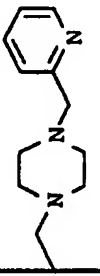

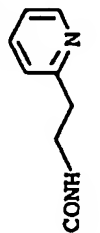
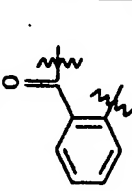
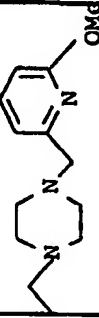
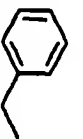
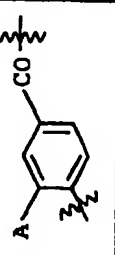
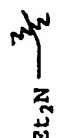
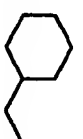
0050/48969

- 55 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\ \parallel \\ \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{C} \\ \mid \quad \mid \\ \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
90	Naphth	SO ₂ NH	H				H
91	2-Py	SO ₂ NH	H				H
92	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
93		SO ₂ NH	H				CONH ₂
94		SO ₂ NH	H				H

0050/48969

- 56 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
95		SO ₂ NH	H				CONH ₂
96		SO ₂ NH	H				H
97	H	m=O=O	H				
98	H	m=O=O	H				CONH ₂
99	Bu	SO ₂ NH	H				CONH ₂

0050/48969

- 57 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
100	Ph	SO ₂ NH	H				H
101	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
102	H	m=O=O	H				H
103	H	m=O=O	H				H
104	Bu	SO ₂ NH	H				

0050/48969

- 58 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
105	Ph	SO ₂ NH	H				H
106	2-Py	SO ₂ NH	H				CONH ₂
107	H	m=O=O	H				CONH ₂
108	H	m=O=O	H				CONH ₂
109	H	m=O=O	H				H

0050/48969

- 59 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \diagup \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
110	H	≡O=O	H			H	
111	Ph	SO ₂ NH	H			Ph	
112	Ph	SO ₂ NH	H			Ph	CONH ₂
113	2-py	SO ₂ NH	H				H
114		SO ₂ NH	H				CONH ₂

0050/48969

- 60 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
115		SO ₂ NH	H		Et ₂ N —		H
116	H	m=O=O	H				H
117	H	m=O=O	H				H
118	Ph	SO ₂ NH	H				H
119	Naphth	SO ₂ NH	H		Et ₂ N —		CONH ₂

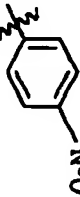
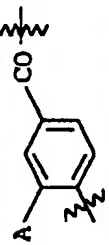
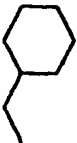
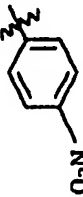
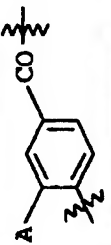

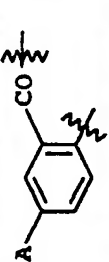


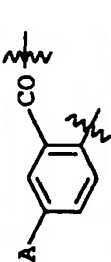
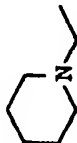
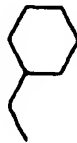
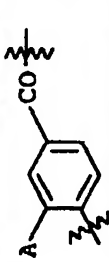


0050/48969

- 61 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
120	H	SONH ₂	H			H	
121	Ph	—O—	H				H
122	Ph	—O—	H				H
123	Ph	SO ₂ NH	H				H
124	Naphth	SO ₂ NH	H				CONH ₂

0050/48969

- 62 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \quad / \quad \backslash \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
125		SO ₂ NH	H		ME ₂ N — CH ₂ —		H
126		SO ₂ NH	H		ME ₂ N — CH ₂ —		CONH ₂
127	Ph	—S—	H				CONH ₂
128	Ph	—S—	H				CONH ₂
129	Bu	SO ₂ NH	H		Et ₂ N — 		H

0050/48969

- 63 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{X} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
130	Ph	SO ₂ NH	H				CONH ₂
131		SO ₂ NH	H				CONH ₂
132		m=O=O	H				CONH ₂
133	Ph	CH ₂ O	H		Et ₂ N		CONH ₂
134	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂



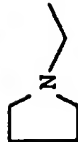

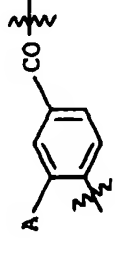
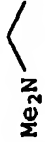
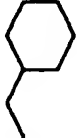
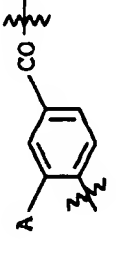
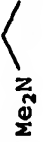

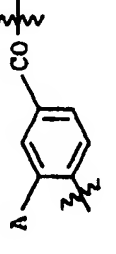


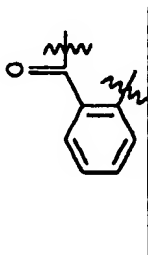
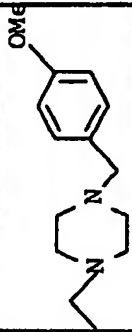

0050/48969

- 64 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ } \text{O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
135	3-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —Ph	CONH ₂
136	4-Py	CH ₂ O	H			—CH ₂ —Ph	H
137	2-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —C ₆ H ₅	H
138	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	H
139		CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	—CH ₂ —C ₆ H ₁₁	CONH ₂

0050/48969

- 65 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
140		CH ₂ O	H				H
141	Ph	CONH ₂	H				CONH ₂
142	Naphth	CONH ₂	H				CONH ₂
143	Naphth	CONH ₂	H				CONH ₂
144	H	M=O=O	H				CONH ₂

0050/48969

- 66 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ --- (CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
145	2-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N ---	Ph	H
146	3-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N ---	Ph	CONH ₂
147		CH ₂ O	H			Ph	H
148	H	m=O=O	H			Ph	H
149	Ph	CONH	H			Ph	H


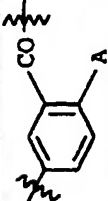


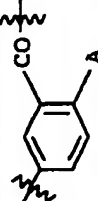
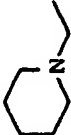

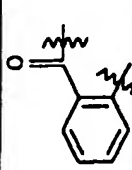


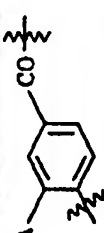

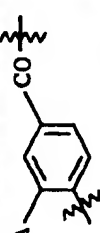
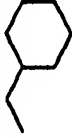
0050/48969

- 67 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
150	Naphth	CONH	H				H
151	Ph		H				H
152	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
153	2-Tol	CH ₂ O	H				H
154	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂

0050/48969

- 68 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
155	MeO— 	CH ₂ O	H				H
156	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
157	H	m=O=O	H				CONH ₂
158	Naphth	CONH	H		Me ₂ N		H
159	Ph	CONH	H		Me ₂ N		CONH ₂



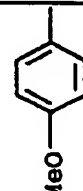

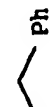

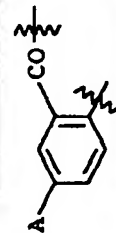
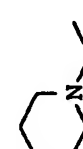

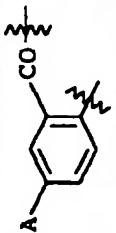

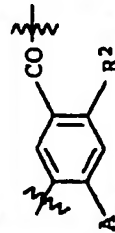
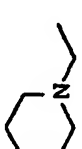

0050/48969

- 69 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{B} - \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
160	H	m=O=O	H				H
161	Ph	CH ₂ O	H				H
162	2-Py	CH ₂ O	H				H
163	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
164	3-Py	CH ₂ O	H				H

0050/48969

- 70 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \end{array} $	R ³ --- (CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
165	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N		CONH ₂
166		CH ₂ O	H		Me ₂ N		H
167		CH ₂ O	H				H
168	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N		CONH ₂
169	Ph	SO ₂ NH	MeO				H

0050/48969

- 71 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^1 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
170	Naphth	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N—CH ₂ —		H
171	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
172	Ph	CONH	H				H
173	Naphth	CONH	H				H
174	Bu	SO ₂ NH	Et		Et ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂




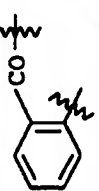


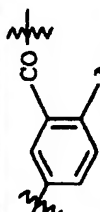
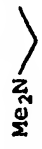

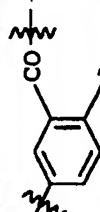
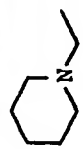
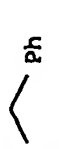
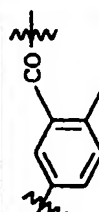
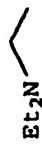
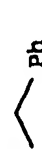
0050/48969

- 72 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
175	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		H
176	3-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		CONH ₂
177	4-Py	CH ₂ O	H				H
178	4-Py	CH ₂ O	H				H
179	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂

0050/48969

- 73 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
180	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
181	H	m=O=O	H				CONH ₂
182	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
183	2-Py	CH ₂ O	H				H
184	MeO-Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂

0050/48969

- 74 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
185	Ph	CONH	H		Me ₂ N — CH ₂ —		CONH ₂
186	Naphth	CONH	H		Me ₂ N — CH ₂ —		H
187	Ph		H		Me ₂ N — CH ₂ —		H
188	3-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N — CH ₂ —		H
189	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N — CH ₂ —		H

0050/48969

- 75 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
190	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
191	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
192		CH ₂ O	H		Me ₂ N —		H
193	H	m=O=O	H				H
194	Ph	CONH	H				CONH ₂








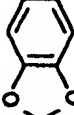

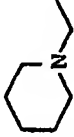
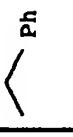


0050/48969

- 76 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{B} - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
195	Naphth	CONH	H				CONH ₂
196	H	m=O=O	H				CONH ₂
197	2-Py	CH ₂ O	H				H
198	3-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
199	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂

0050/48969

- 77 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \\ \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ^d	R ⁵
200	Ph	CH ₂ O	H		Et ₂ N—		H
201		CH ₂ O	H		Me ₂ N—		CONH ₂
202	4-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—		H
203		CH ₂ O	H				CONH ₂
204	2-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—		CONH ₂

0050/48969

- 78 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
205	Ph	CH ₂ O	H				H
206	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
207	2-Tol	CH ₂ O	H				H
208	Ph	CONH	H				H
209	Naphth	CONH	H				CONH ₂


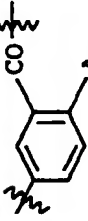
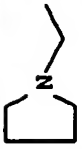
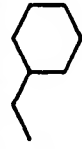
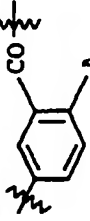


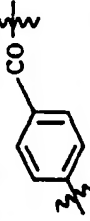
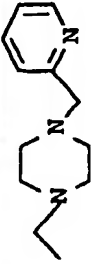

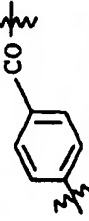


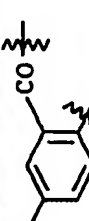
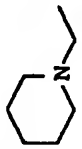

0050/48969

- 79 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
210	3-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N—CH ₂ —	—ph	H
211	4-Py	CH ₂ O	H				H
212	MeO—	CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
213	Ph		H		Me ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
214	Ph	CONH	H		Me ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂





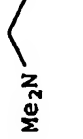


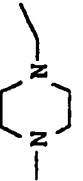

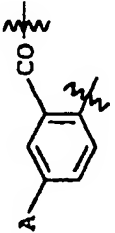
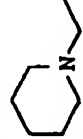



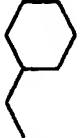
0050/48969

- 80 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
215		CH ₂ O	H				CONH ₂
216	3-Tol	CH ₂ O	H				H
217	H	m=O=O	H				CONH ₂
218	H	m=O=O	H				H
219	2-Py	CH ₂ O	H				H



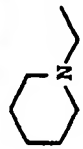
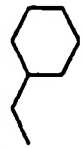

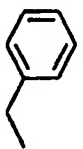


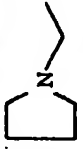
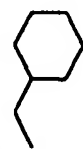
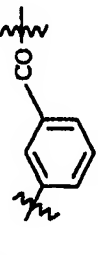


0050/48969

- 81 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
220	3-Py	CH ₂ O	H				H
221	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
222	4-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
223	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
224	MeO-C ₆ H ₅	CH ₂ O	H				H

0050/48969

- 82 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
225	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N—	Ph	H
226	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
227	3-Tol	CH ₂ O	H		Me ₂ N—		H
228		CH ₂ O	H				H
229	H	m=O=O	H				CONH ₂


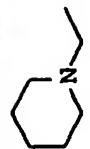




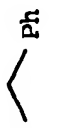


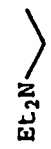
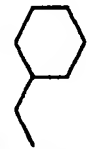








0050/48969

- 83 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---} \end{array} $	R ³ --- (CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
230	Ph	CONH	H				CONH ₂
231	Naphth	CONH	H				CONH ₂
232	2-Tol	CH ₂ O	H				H
233	2-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
234	3-Py	CH ₂ O	H				H

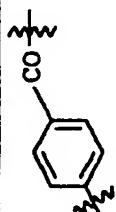

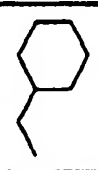

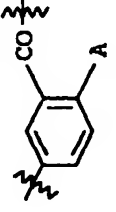

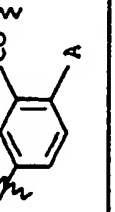
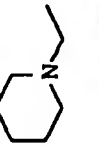
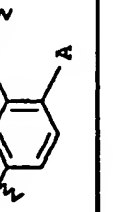
0050/48969

- 84 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
235	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
236		CH ₂ O	H				H
237		CH ₂ O	H				H
238		CH ₂ O	H				H
239		CH ₂ O	H				CONH ₂


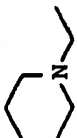


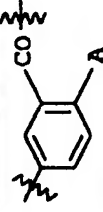





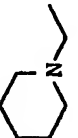
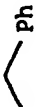
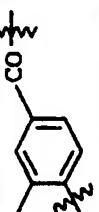


0050/48969

- 85 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
240	H	m=O=O	H				
241	Ph	CH ₂ O	H		Me ₂ N —	— Ph	H
242	3-Py	CH ₂ O	H		Me ₂ N —	— Ph	CONH ₂
243	4-Py	CH ₂ O	H			— Ph	H
244	2-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N —	— Ph	H

0050/48969

- 86 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
245	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
246		CH ₂ O	H		Me ₂ N		H
247		CH ₂ O	H		Et ₂ N		H
248	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
249	Ph	CONH	H				H

0050/48969

- 87 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
250	Ph	CONH	H				CONH ₂
251	Ph	CONH	H				H
252	Naphth	CONH	H				H
253	Ph	SO ₂ NH	Et				H
254	Ph	CH ₂ O	H				H






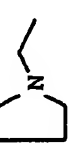



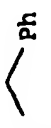

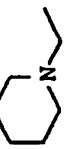

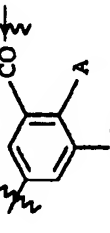


1

- 88 -

No.	R ¹	A	R ²	<div style="text-align: center;"> <p> $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{B}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^3 \\ \\ \text{A} \end{array}$ $\text{R}^3-(\text{CH}_2)_x-$ </p> </div>	R ³ —(CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
255	2-Py	CH ₂ O	H	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	CONH ₂
256	MeO— <div style="text-align: center;"></div>	CH ₂ O	H	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	H
257	3-Py	CH ₂ O	H	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	CONH ₂
258	2-Tol	CH ₂ O	H	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	CONH ₂
259	3-Tol	CH ₂ O	H	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	<div style="text-align: center;"> </div>	CONH ₂

0050/48969

- 89 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
260		CH ₂ O	H				H
261	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
262	Ph	CH ₂ O	H				H
263	Bu	SO ₂ NH	MeO				H
264	Naphth	SO ₂ NH	Et				H

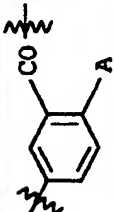
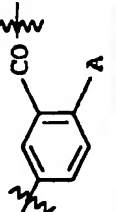
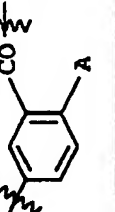
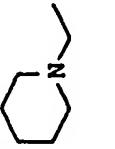

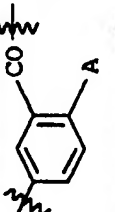
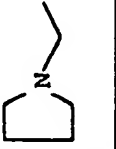
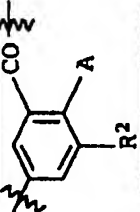
0050/48969

- 90 -




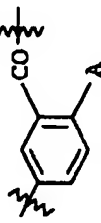

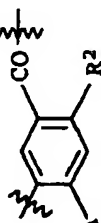




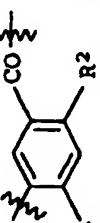

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
265	4-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
266	3-Tol	CH ₂ O	H			—Ph	H
267	Ph	CONH	H		Et ₂ N—CH ₂ —	—Ph	CONH ₂
268	Ph		H		Et ₂ N—CH ₂ —	—Ph	CONH ₂
269	2-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂

0050/48969

- 91 -


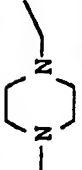

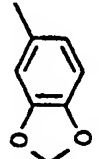
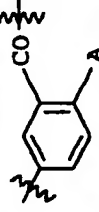
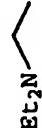
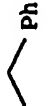

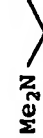



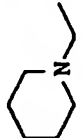
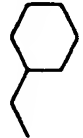



No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
270	2-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N—	—Ph	CONH ₂
271	Ph	CH ₂ O	H		Me ₂ N—	—	H
272	3-Py	CH ₂ O	H			—Ph	CONH ₂
273		CH ₂ O	H			—Ph	CONH ₂
274	Ph	SO ₂ NH	Et		Et ₂ N—	—Ph	H

- 92 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C} = \text{O} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
275		CH ₂ O	H		Et ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
276	Naphth	SO ₂ NH	Et		Me ₂ N—CH ₂ —		CONH ₂
277	Ph	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N—CH ₂ —		H
278	Naphth	SO ₂ NH	MeO				H
279	Bu	SO ₂ NH	MeO		Me ₂ N—CH ₂ —		H

0050/48969

- 93 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\ \parallel \\ \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{C} \\ \mid \quad \mid \\ \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ ---(CH ₂) _x ---	R ⁴	R ⁵
280	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
281		CH ₂ O	H				H
282	Ph	CH ₂ O	H				CONH ₂
283		CH ₂ O	H				H
284	2-Py	CH ₂ O	H				H

0050/48969

- 94 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ \quad // \\ \text{A} - \text{B} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---} \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
285	2-Py	CH ₂ O	H		Et ₂ N —		CONH ₂
286	3-Py	CH ₂ O	H				H
287		CH ₂ O	H				CONH ₂
288	2-Tol	CH ₂ O	H				H
289	Ph		H		Et ₂ N —		CONH ₂

0050/48969

- 95 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
290	Ph	CONH	H		Et ₂ N		CONH ₂
291	4-Py	CH ₂ O	H				H
292	4-Py	CH ₂ O	H				CONH ₂
293	3-Tol	CH ₂ O	H				CONH ₂
294	2-Tol	CH ₂ O	H		Et ₂ N		CONH ₂






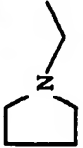

0050/48969

- 96 -

No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
295	H	m=O=O	H				H
296	H	m=O=O	H				H
297	3-Tol	CH ₂ O	H				H
298	2-Py	CH ₂ O	H				H

0050/48969

- 97 -

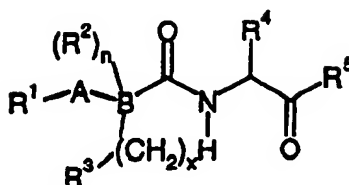
No.	R ¹	A	R ²	$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ O} \\ \parallel \\ \text{A} - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 - (\text{CH}_2)_x \end{array} $	R ³ — (CH ₂) _x —	R ⁴	R ⁵
299	 MeO	CH ₂ O	H		 Me ₂ N		CONH ₂
298	2-Tol	CH ₂ O	H				H

0050/48969

- 98 -

We claim:

1. An amide of the formula I



5

and its tautomeric and isomeric forms, possible enantiomeric and diastereomeric forms, and possible physiologically tolerated salts, in which the variables have the following meanings:

R^1 can be hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, branched and unbranched, phenyl, naphthyl, quinolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, pyridazyl, quinazolyl, quinoxalyl, thienyl, benzo-thienyl, benzofuranyl, furanyl and indolyl, it being possible for the rings also to be substituted by to 3 R^6 radicals, and

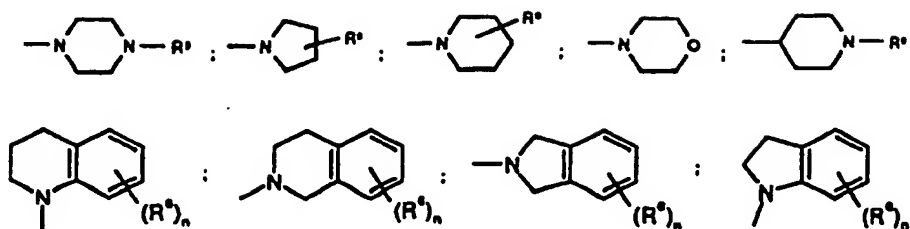
R^2 are hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, branched or unbranched, $\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, branched or unbranched, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkynyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl-phenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl-phenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkynyl-phenyl}$, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $\text{COO-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{NHCO-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, NHCO-phenyl , CONHR^9 , $\text{NHSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{NHSO}_2\text{-phenyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ and $\text{SO}_2\text{-phenyl}$, and

R^3 can be NR^7R^8 or a ring such as

30

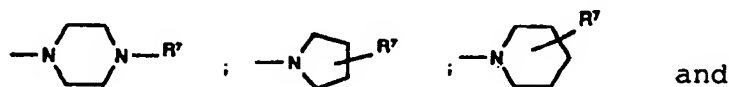
0050/48969

- 99 -



5 R^4 is $-C_1-C_6$ -alkyl, branched or unbranched, which may also carry a phenyl, pyridyl, thienyl, cyclohexyl, indolyl or naphthyl ring which is in turn substituted by a maximum of two R^6 radicals, and

10 R^5 is hydrogen, $COOR^{11}$ and $CO-Z$ in which Z is $NR^{12}R^{13}$ and



15 R^6 is hydrogen, C_1-C_4 -alkyl, branched or unbranched, $-O-C_1-C_4$ -alkyl, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $COO-C_1-C_4$ -alkyl, $-NHCO-C_1-C_4$ -alkyl, $-NHCO$ -phenyl, $-NHSO_2-C_1-C_4$ -alkyl, $-NHSO_2$ -phenyl, $-SO_2-C_1-C_4$ -alkyl and $-SO_2$ -phenyl, and

20 R^7 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, linear or branched, and which may be substituted by a phenyl ring which itself may also be substituted by one or two R^{10} radicals, and

25 R^8 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, linear or branched, which may be substituted by a phenyl ring which may itself also be substituted by one or two R^{10} radicals, and

30 R^9 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, branched or unbranched, which may also carry a sub-

0050/48969

- 100 -

stituent R^{16} , or phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, pyrazyl, naphthyl, quinolyl, imidazolyl, which may also carry one or two substituents R^{14} , and

5

R^{10} can be hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, branched or unbranched, $-O$ - C_1 - C_4 -alkyl, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -alkyl, $-NHCO$ - C_1 - C_4 -alkyl, $-NHCO$ -phenyl, $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 -alkyl, $-NHSO_2$ -phenyl, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -alkyl and $-SO_2$ -phenyl

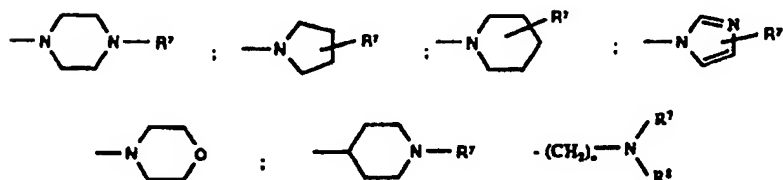
10

R^{11} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, linear or branched, and which may be substituted by a phenyl ring which may itself also be substituted by one or two R^{10} radicals, and

15

R^{12} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched and unbranched, and

20



[sic]

R^{13} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched, which may also be substituted by a phenyl ring which may also carry an R^{10} radical, and by [lacuna] and

25

R^{14} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched, O - C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -alkyl, or two R^{14} radicals may represent a bridge $OC(R^{15})_2O$, and

30

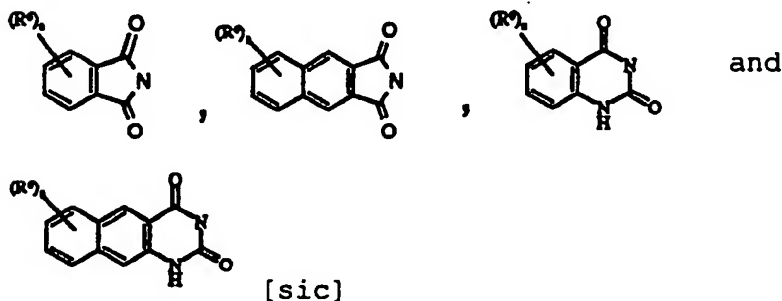
0050/48969

- 101 -

R^{15} is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched and unbranched, and

5 R^{16} can be a phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, pyrazyl, pyrrolyl, naphthyl, quinolyl, imidazolyl ring, which may also carry one or two substituents R^6 , and

10 A is $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$,
 $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO-(CH_2)_m-$,
 $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$,
 $-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$,
 $-(CH_2)_m-NHCO-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$,
 15 $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_o-$, $-NH-CO-CH=CH-$,
 $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$, $-CH=CH-CONH-$ and



20 R^1 -A together are also
 [lacuna]
 and

25 B is phenyl, pyridine, pyrimidine, pyrazine, imidazole and thiazole, and

x is 1, 2 or 3, and

n is a number 0, 1 or 2, and

30 m, o is, independently of one another, a number 0, 1, 2, 3 or 4.

0050/48969

- 102 -

2. An amide with heterocyclic substituents, of the formula I, as claimed in claim 1, where

5 B is pyridine or phenyl, and

R⁵ is hydrogen, and

10 R⁹ hydrogen, C₁-C₆-alkyl, branched or unbranched, which [lacuna] also carry a substituent R¹⁶,

R¹⁶ phenyl which may also carry one or two substituents R¹⁴, and

15 n 0 and 1, and

x 1.

- 20 3. An amide with heterocyclic substituents, of the formula I, as claimed in claim 1, where

B is pyridine or phenyl, and

25 R⁵ is CONR¹²R¹³, and

R⁹ hydrogen, C₁-C₆-alkyl, branched or unbranched, which [lacuna] also carry a substituent R¹⁶,

30 R¹⁶ phenyl which may also carry one or two substituents R¹⁴, and

n 0 and 1, and

x 1.

35

4. An amide with heterocyclic substituents, of the formula I, as claimed in claim 1, where

B is pyridine or phenyl, and

0050/48969

- 103 -

R^2 is hydrogen

R^5 is hydrogen, and

5

R^9 hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched,
which [lacuna] also carry a substituent R^{16} ,

10

R^{16} phenyl which may also carry one or two sub-
stituents R^{14} , and

n 0 and 1, and

x 1.

15

5. An amide with heterocyclic substituents, of the
formula I, as claimed in claim 1, where

20

B is pyridine or phenyl, and

R^2 is hydrogen

R^5 is $CONR^{12}R^{13}$, and

25

R^9 hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, branched or unbranched,
which [lacuna] also carry a substituent R^{16} ,

R^{16} phenyl which may also carry one or two sub-
stituents R^{14} , and

30

n 0 and 1, and

x 1.

- 35 6. An amide with heterocyclic substituents, of the
formula I, as claimed in claim 1, where

A is $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$,
 $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$,

0050/48969

- 104 -

$-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$,
 $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$, and

- 5 B is pyridine or phenyl, and
- R² is hydrogen, and
- R⁵ is hydrogen, and
- 10 R⁹ hydrogen, C₁-C₆-alkyl, branched or
 unbranched, which may also carry a sub-
 stituent R¹⁶, and
- R¹⁶ phenyl, and
- 15 m, n, o 0 and 1, and
- x 1.
- 20 7. An amide with heterocyclic substituents, of the
 formula I, as claimed in claim 1, where
- A is $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$,
 $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$,
 $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$,
 25 $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$, and
- B is pyridine or phenyl, and
- 30 R² is hydrogen
- R⁵ is $CONR^{12}R^{13}$, and
- R⁹ hydrogen, C₁-C₆-alkyl, branched or
 35 unbranched, which may also carry a sub-
 stituent R¹⁶, and
- R¹⁶ phenyl, and

0050/48969

- 105 -

m, n, o 0 and 1, and

x 1.

5

8. An amide with heterocyclic substituents, of the formula I, as claimed in claim 1, where

10

B is pyridine or phenyl, and

R¹, R² are hydrogen, and

R⁵ is hydrogen, and

15

R⁹ hydrogen, C₁-C₆-alkyl, branched or unbranched, which may also carry a substituent R¹⁶, and

20

R¹⁶ phenyl, and

m, n, o 0, and

x 1.

- 25 9. An amide with heterocyclic substituents, of the formula I, as claimed in claim 1, where

B is pyridine or phenyl, and

30

R¹, R² are hydrogen

R⁵ is CONR¹²R¹³, and

35

R⁹ hydrogen, C₁-C₆-alkyl, branched or unbranched, which may also carry a substituent R¹⁶, and

R¹⁶ phenyl, and

0050/48969

- 106 -

m, n, o 0

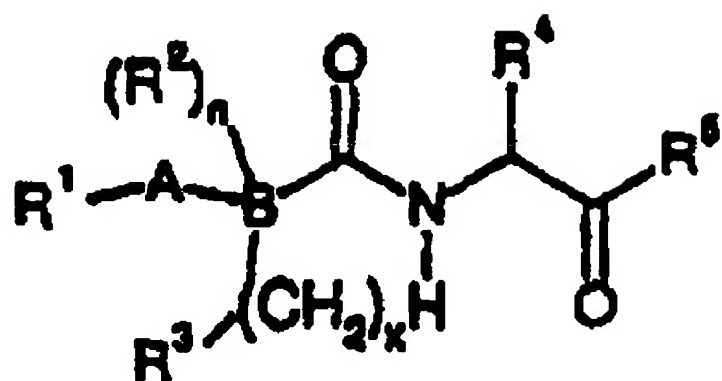
x 1.

- 5 10. The use of amides of the formula I as claimed in claims 1-5 for treating diseases.
11. The use of amides of the formula I as claimed in claims 1-5 as inhibitors of cysteine proteases.
- 10 12. The use as claimed in claim 6 as inhibitors of cysteine proteases such as calpains and cathepsins, in particular calpains I and II and cathepsins B and L.
- 15 13. The use of amides of the formula I as claimed in claims 1-5 for production as pharmaceuticals for treating diseases in which elevated calpain activities occur.
- 20 14. The use of amides of the formula I as claimed in claims 1-5 for producing pharmaceuticals for treating neurodegenerative disorders and neuronal damage.
- 25 15. The use as claimed in claim 9 for treating neurodegenerative disorders and neuronal damage induced by ischemia, trauma or massive bleeding.
- 30 16. The use as claimed in claim 10 for treating stroke and craniocerebral trauma.
17. The use as claimed in claim 10 for treating Alzheimer's disease and Huntington's disease.
- 35 18. The use as claimed in claim 10 for treating epilepsies.

0050/48969

- 107 -

19. The use of compounds of the formula I as claimed in claims 1-5 for producing pharmaceuticals and [sic] treating damage to the heart after cardiac ischemias, damage to the kidneys after renal ischemias, skeletal muscle damage, muscular dystrophies, damage produced by proliferation of smooth muscle cells, coronary vasospasm, cerebral vasospasm, cataracts of the eyes and restenosis of blood vessels after angioplasty.
20. The use of amides of the formula I as claimed in claims 1-5 for producing pharmaceuticals for treating tumors and metastasis thereof.
21. The use of amides of the formula I as claimed in claims 1-5 for producing pharmaceuticals for treating disorders in which elevated interleukin-1 levels occur.
22. The use of amides according to claims 1-5 for treating immunological disorders such as inflammations and rheumatic disorders.
23. A pharmaceutical preparation for oral, parenteral or intraperitoneal use, comprising at least one amide I as claimed in claims 1-5 per single dose, besides conventional pharmaceutical ancillary substances.



(1)